

Hochsubstituierte Azabicyclo[3.3.0]octane als Peptidmimetika

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Stefan Slavik
aus Düsseldorf

Berichterstatter:	Prof. M. Reggelin
Mitberichterstatter:	Prof. B. Schmidt
Tag der Einreichung:	17.05.2005
Tag der mündlichen Prüfung:	04.07.2005

Darmstadt 2005

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Dr. M. Reggelin am Fachbereich Chemie der Universität Mainz begonnen (Sept. 1999) und am Fachbereich Chemie der Technischen Universität Darmstadt fertiggestellt (Okt. 2000 – Mai 2005).

Für Beate

Danksagung

Ich danke Herrn *Prof. Dr. M. Reggelin* für die freundliche Überlassung des Themas, die hervorragenden Arbeitsbedingungen, für sein Interesse am Fortgang der Arbeiten und die zahlreichen Diskussionen innerhalb und außerhalb des Labors.

Ganz besonders möchte ich ihm auch für die gemeinsam verbrachte Zeit danken, in der ich sowohl fachlich als auch persönlich sehr viel gelernt habe.

Ein weiterer Dank gilt allen Laborkollegen, die diesen Arbeitskreis zu dem machen, was er ist. Hier danke ich speziell den Kollegen aus der Mainzer Zeit, Herrn *Dr. M. Holbach*, Frau *Dr. C Zur*, Herrn *Dr. M. Klussmann*, Herrn *Dr. S. Dörr* und Herrn *Dipl.-Chem. T. Hirn*.

Auch danke ich meinem Laborkollegen Herrn *Dr. P. Bühle* für die gute Zusammenarbeit in der langen Zeit, die wir speziell, wenn mal wieder etwas ganz schnell fertig werden musste, zusammen verbracht haben. Ein weiterer Dank gebührt ihm, sowie ganz besonders auch Herrn *Dipl.-Ing. T. Hoffart* für die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Den Mitgliedern der NMR-Abteilung unter der Leitung von Herrn *PD Dr. R. Meusinger* danke ich für die Aufnahme zahlreicher Spektren. Darüber hinaus danke ich Herrn *PD Dr. R. Meusinger* für zahlreiche klar strukturierte Proben für Film und Vorlesung („den Rest macht dann der Schnitt“).

Frau *S. Foro* danke ich für die prompte Anfertigung von Kristallstruktur- und Elementaranalysen.

Meinen Eltern danke ich für ihre fortwährende Unterstützung in allen Belangen.

Das Wichtigste ist ein Partner, der einen versteht, unterstützt und motiviert.
Den habe ich in meiner Freundin *Beate*. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht
möglich gewesen. Vielen Dank.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Zielsetzung	11
3	Stand der Forschung	13
3.1	POLYMERGETRÄGERTE SYNTHESEN	13
3.1.1	Vergleich feste Phase - lösliche Polymere.....	14
3.1.2	Übersicht über häufig verwendete lösliche Polymere	16
3.1.3	Iterative Synthesen an PEG und dessen Eigenschaften.....	18
3.1.4	Iterative Synthesen an löslichem Polystyrol und dessen Eigenschaften. 21	
3.1.5	Synthesen kleiner Moleküle an löslichen Polymeren.....	22
3.1.5.1	Synthesen an Polyethylenglykol.....	22
3.1.5.2	Synthesen an nicht quervernetztem Polystyrol (NCPS)	26
3.2	HETEROCYCLENSYNTHESE NACH REGGELIN.....	28
3.2.1	Darstellung der Ausgangsverbindungen	29
3.2.1.1	Darstellung der cyclischen Sulfonimide 57 / ent-57.....	29
3.2.1.2	2-Alkenylmethylsulfoximine	32
3.2.1.3	Aminoaldehyde über Reduktions-Oxidations-Sequenz.....	33
3.2.2	γ -Hydroxyalkylierung zu Vinylsulfoximinen	38
3.2.3	Cyclisierung der Vinylsulfoximine zu Heterocyclen.....	40
3.2.4	'One-pot'-Synthese von Aza(poly)cyclen	43
3.2.5	Entfernung des chiralen Auxiliars	46
4	Studien zur polymergetragerten Synthese von Azacyclen.....	53
4.1	AUSWAHL DER POLYMERE.....	53
4.2	MÖGLICHE ANBINDUNGSPUNKTE	53
4.3	NICHT QUERVERNETZTES LINEARES POLYSTYROL (NCPS)	59
4.3.1	Herstellung von NCPS.....	59
4.3.2	Anknüpfung von Methylsulfoximin an NCPS.....	60
4.3.3	Versuche zur weiteren Funktionalisierung NCPS-gebundenen Methylsulfoximins	62
4.4	POLY(ETHYLENGLYCOL)MONOMETHYLETHER (MEOPEG)	66
4.4.1	Anbindung über einen Hydrochinon-Linker.....	67

4.4.2	Anbindung über den DOX-Linker	80
4.5	FAZIT	83
5	Synthese von Grundgerüsten potentieller Peptidmimetika ...	85
5.1	VORÜBERLEGUNGEN	85
5.2	SYNTHESE DER AUSGANGSVERBINDUNGEN	87
5.2.1	Synthese der cyclischen Sulfonimide	88
5.2.2	Synthese von Cyclopentenylmethylsulfoximin	92
5.2.3	Synthese der Aminoaldehyde	94
5.3	UMSETZUNGEN ZU DEN AZABICYCLEN	96
5.4	ENTFERNUNG DES CHIRALEN AUXILIARS	102
5.4.1	Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid	102
5.4.2	Desulfurierung mit Samariumdiiodid	104
6	Versuche zur Anbindung pharmakologisch interessanter Gruppen.....	109
6.1	NEUROKININE UND NEUROKININ-AGONISTEN UND -ANTAGONISTEN ...	109
6.2	SYNTHESEPLAN	112
6.3	VERSUCHE ZUR FUNKTIONALISIERUNG DES SEKUNDÄREN ALKOHOLS...	115
6.4	ENTSCHÜTZUNG UND FUNKTIONALISIERUNG DES RINGSTICKSTOFFES...	119
6.5	ABSCHLUSS DER SYNTHESESEQUENZ	121
6.6	ERGEBNISSE DER BIOTESTS	124
7	Mechanismus der Stereoselektion - Optimierung der Prozessparameter.....	127
7.1	MECHANISMUS DER STEREOSELEKTION	128
7.2	UNTERSUCHUNGEN ZUR TEMPERATURABHÄNGIGKEIT DER SYNTHESESEQUENZ.....	131
7.3	ÜBERTRAGUNG DER ERGEBNISSE AUF WEITERE AZACYCLEN	135
8	Synthese neuer Aza(poly)cyclen	139
9	Zusammenfassung und Ausblick	153
10	Experimenteller Teil	161
10.1	ALLGEMEINE ARBEITSBEDINGUNGEN	161
10.2	DARSTELLUNG DER REAGENZIEN.....	164

10.2.1	<i>tert</i> -Butylhypochlorit ^[173]	164
10.2.2	Crotylgrignard	164
10.2.3	Samariumdiiodid ^[114,175]	165
10.2.4	Lithiumnaphthalenid	165
10.2.5	Natriumtriazolat (300) ^[176]	165
10.2.6	Darstellung des Dess-Martin-Periodinans (DMP)	166
10.2.6.1	Oxidation zu IBX ^[104]	166
10.2.6.2	Acetylierung ^[177]	166
10.3	DARSTELLUNG DER AUSGANGSVERBINDUNGEN	167
10.3.1	AAV zur Reduktion von Aminosäuren	167
10.3.1.1	(+)-(S)-Valinol (372)	168
10.3.1.2	(-)-(R)-Valinol (<i>ent</i> -372)	168
10.3.1.3	(+)-(S)-Phenylglycinol (374)	168
10.3.1.4	(-)-(S)-Phenylalaninol (376)	168
10.3.1.5	(+)-(S)-Prolinol (378)	169
10.3.2	AAV zum Schutz der Hydroxyfunktion als Trimethylsilylether	169
10.3.2.1	(+)-(S)-O-Trimethylsilylvalinol (59)	169
10.3.2.2	(-)-(R)-O-Trimethylsilylvalinol (<i>ent</i> -59)	169
10.3.3	AAV zum Fmoc-Schutz von β -Aminoalkoholen	170
10.3.3.1	(-)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-phenylglycinol (379) ...	170
10.3.3.2	(-)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-phenylalaninol (99)	170
10.3.3.3	(-)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-prolinol (380)	170
10.3.3.4	(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-2-aminobenzylalkohol (381) ..	170
10.3.4	(-)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-prolinol (380) ^[178]	171
10.3.5	N-Phthalimidoyl-3-aminopropanol (382)	171
10.3.6	AAV zur Darstellung N-geschützter Aminoaldehyde	172
10.3.6.1	(+)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-phenylglycinal (102) ..	172
10.3.6.2	(+)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-phenylalaninal (100) ..	173
10.3.6.3	(-)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-prolinal (330)	173
10.3.6.4	(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-2-aminobenzaldehyd (362)	173
10.3.6.5	(N-Phthalimidoyl)-3-aminopropanal (138)	174
10.3.6.6	(-)-(S)-(N-Phthalimidoyl)-phenylalaninal (141)	174

10.3.6.7	(S)-(N-Phthalimidoyl)-(O- <i>tert</i> -butyl)-serinal (248).....	174
10.3.6.8	(R)-(N-Phthalimidoyl)-(O- <i>tert</i> -butyl)-serinal (<i>ent</i> -248).....	175
10.3.7	<i>Darstellung der cyclischen Sulfonimide 57 und ent-57</i>	175
10.3.7.1	<i>p</i> -Toluolsulfinsäurechlorid (61)	175
10.3.7.2	Darstellung der <i>p</i> -Toluolsulfonamide 62 / 63 und <i>ent</i> -62 / <i>ent</i> -63.	176
10.3.7.3	Darstellung von (<i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Isopropyl-2-(<i>p</i> -tolyl)-4,5-dihydro- [1,2λ ⁶ ,3]-oxathiazol-2-oxid (57) ^{[92],[91]}	177
10.3.7.4	Darstellung von (<i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-Isopropyl-2-(<i>p</i> -tolyl)-4,5-dihydro- [1,2λ ⁶ ,3]-oxathiazol-2-oxid (<i>ent</i> -57)	178
10.3.8	<i>Darstellung der 2-Alkenylmethylsulfoximine</i>	178
10.3.8.1	(<i>S</i>)-Crotylsulfoximin (199).....	178
10.3.8.2	(<i>S</i>)-Crotylsulfoximin-OTMS (123)	179
10.3.8.3	(<i>S</i>)-Crotylsulfoximin-OTBS (368)	179
10.3.8.4	(<i>R</i>)-Crotylsulfoximin (<i>ent</i> -199).....	180
10.3.8.5	(<i>R</i>)-Crotylsulfoximin-OTMS (<i>ent</i> -123).....	180
10.3.8.6	(<i>S</i>)-Methylsulfoximin-OTBS (78).....	180
10.3.8.7	(<i>R</i>)-Methylsulfoximin-OTBS (<i>ent</i> -78)	181
10.3.8.8	(<i>S</i>)-Cyclopentenylmethylsulfoximin (140)	182
10.3.8.9	(<i>R</i>)-Cyclopentenylmethylsulfoximin (<i>ent</i> -140).....	183
10.4	VERSUCHE ZUR ÜBERTRAGUNG DER SYNTHESSEQUENZ AN EIN LÖSLICHES POLYMER	183
10.4.1	<i>Versuch der Bromierung des cyclischen Sulfonimides 57</i>	183
10.4.1.1	(<i>S</i>)-N-(<i>p</i> -Tolylthio)-1-Brom-3-Methyl-N-Tosylbutan-2-amin (175)	184
10.4.1.2	(<i>S</i>)-1-Brom-3-Methyl-N-Tosylbutan-2-amin (174).....	185
10.4.2	<i>Darstellung von linearem Polystyrol (NCPS)</i> ^[66]	185
10.4.3	Anbindung von Methylsulfoximin 186 an NCPS (187)	186
10.4.4	<i>Darstellung von O-m-Methoxyphenyl-Crotylsulfoximin 201</i>	186
10.4.5	<i>Darstellung von O-(p-Benzoyloxyphenyl)-Methylsulfoximin 208</i>	188
10.4.6	<i>Darstellung von Methylsulfoximin-O-Phenyl-OTBS 213</i>	189
10.4.7	<i>Darstellung von Methylsulfoximin-O-Phenyl-OH 214</i>	190
10.4.8	<i>Darstellung von Cyclopent-ValO-PhenylOTBS 215</i>	191

10.4.8.1	Hydroxyalkylierung von MeSulfox-O-PhOTBS (217)	191
10.4.8.2	Silylierung und Eliminierung/Equilibrierung zu 215	192
10.4.9	<i>Installation des phenolischen Linkers an MeOPEG (226)</i>	<i>194</i>
10.4.10	<i>Debenzylierung des MeOPEG-gebundenen Linkers zu 227</i>	<i>194</i>
10.4.11	<i>Installation des DOX-Linkers an MeOPEG</i>	<i>194</i>
10.4.11.1	Umsetzung mit α,α' -Dichlor- <i>p</i> -Xylol (33)	194
10.4.11.2	Umsetzung mit α,α' -Dibrom- <i>p</i> -Xylol (229)	195
10.4.12	<i>Anbindung von Methylsulfoximin über den DOX-Linker (230)</i>	<i>195</i>
10.5	AAV ZUR DARSTELLUNG DER AZACYCLEN	195
10.5.1	<i>Cyclisierung und Aufarbeitung im Falle der Fmoc-geschützten Aminoaldehyde</i>	<i>196</i>
10.5.2	<i>Cyclisierung und Aufarbeitung im Falle der Phthalimid-geschützten Aminoaldehyde</i>	<i>196</i>
10.6	DARSTELLUNG DER GRUNDGERÜSTE POTENTIELLER NK1-ANTAGONISTEN	197
10.6.1	<i>Darstellung des 2-Azabicyclo[3.3.0]octans ent-250</i>	<i>197</i>
10.6.2	<i>Darstellung des 4-Hydroxyvinylsulfoximins ent-251</i>	<i>198</i>
10.6.3	<i>Darstellung des 2-Azabicyclo[3.3.0]octans ent-253</i>	<i>200</i>
10.6.4	<i>Desilylierung und N-Boc-Schutz zu ent-257</i>	<i>200</i>
10.6.5	<i>Desulfurierung von ent-250 mit Lithiumnaphthalenid (ent-242)</i>	<i>201</i>
10.6.6	<i>Desulfurierung von ent-257 mit Samariumdiiodid (ent-241)</i>	<i>203</i>
10.7	DEKORATION DER GRUNDGERÜSTE MIT PHARMAKOPHOREN GRUPPEN .	204
10.7.1	<i>Chlorbenzylierung von ent-241 (293)</i>	<i>204</i>
10.7.2	<i>Entschützung von 293 (294)</i>	<i>205</i>
10.7.3	<i>Benzylierung von 294 (295)</i>	<i>206</i>
10.7.4	<i>Chloracetylierung von 294 (299)</i>	<i>207</i>
10.7.5	<i>Triazoylierung und O-Allylierung von 299 (307)</i>	<i>208</i>
10.7.6	<i>Dihydroxylierung und Glykolspaltung von 307 (308)</i>	<i>210</i>
10.7.7	<i>Reduktive Aminierung zum potentiellen NK1-Antagonisten 271</i>	<i>210</i>
10.8	UNTERSUCHUNGEN ZUR TEMPERATURABHÄNGIGKEIT	211
10.8.1	<i>Darstellung von 328 nach AAV bei -78 °C</i>	<i>211</i>
10.8.2	<i>Darstellung von 328 bei -45°C</i>	<i>213</i>

10.8.3	Darstellung von 328 bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	213
10.8.4	Darstellung von 328 bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$	213
10.8.5	Darstellung des 2-Azabicyclo[4.3.0]-nonans 329.....	213
10.8.6	Darstellung des 2-Azabicyclo[3.3.0]octans 142.....	215
10.8.7	Darstellung des 1-Azabicyclo[3.3.0.]octans 2376.....	216
10.8.8	Darstellung des 2-Azabicyclo[4.4.0.]decans 139.....	217
10.8.9	Darstellung des 1-Azatricyclo[3.1.3.0.0]-dodecans 331.....	218
10.9	SYNTHESE NEUER AZACYCLEN.....	219
10.9.1	Darstellung des Piperidins 348.....	219
10.9.2	Darstellung des Boc-geschützten Piperidins 385.....	220
10.9.3	Darstellung des Indolintricyclus 360.....	222
10.9.4	Synthese des Tetrahydrochinolins 367.....	223
10.9.4.1	Darstellung des 4-Hydroxyvinylsulfoximins 369.....	223
10.9.4.2	Cyclisierung zum Tetrahydrochinolin 367.....	224
10.9.4.3	One-pot-Synthese zum Tetrahydrochinolin 367.....	225
11	Anhang.....	227
11.1	RÖNTGENSTRUKTURANALYSEN.....	227
11.1.1	175: Sts026.....	227
11.1.1.1	Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2).....	228
11.1.1.2	Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [deg].....	229
11.1.1.3	Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2).....	229
11.1.1.4	Torsionswinkel [deg].....	230
11.1.2	Sts262.....	230
11.1.2.1	Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2).....	232
11.1.2.2	Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [deg].....	234
11.1.2.3	Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2).....	237
11.1.2.4	Torsionswinkel [deg].....	238
11.1.3	Sts240.....	239
11.1.3.1	Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2).....	240
11.1.3.2	Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [deg].....	240
11.1.3.3	Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2).....	242
11.1.3.4	Torsionswinkel [deg].....	243

12 Literaturverzeichnis	245
--------------------------------------	------------

Schemaverzeichnis

Schema 3.1	Prinzip der Synthese an einem polymeren Träger; FG: Funktionelle Gruppe.....	13
Schema 3.2	Capture-Release-Strategie zur polymergebundenen Synthese von Oligosacchariden.	20
Schema 3.3	Synthese von 3,5-Pyrazolidindionen 24 an MeOPEG5000. PyBOP = Benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat. 23	23
Schema 3.4	Synthese von Benzodiazepinonen 30 an MeOPEG5000 (R = Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkenyl).	24
Schema 3.5	Asymmetrische Synthese von Diketiden an MeOPEG5000.	25
Schema 3.6	Abspaltung des Aldol-Adduktes von MeOPEG5000 durch heterogene katalytische Hydrierung.	26
Schema 3.7	Synthese des Methylesters von Prostaglandin E ₂ 49 an löslichem Polystyrol (NCPS).	27
Schema 3.8	Allgemeine Darstellung der Heterocyclensynthese nach Reggelin.	29
Schema 3.9	Darstellung der epimeren Sulfinamide 62 / 63.	30
Schema 3.10	Oxidative Chlorierung der Sulfinamide und Cyclisierung der Sulfonimidoylhalogenide; a) tBuOCl, THF; b) KBr, 2 mol% 18-Krone-6; c) DBU; d) Me ₂ NEt; e) H ₂ O.	31
Schema 3.11	Enantiomerenreine allylische Sulfoximine aus cyclischen Sulfonimidaten.	32
Schema 3.12	Darstellung cyclischer 2-Alkenylsulfoximine 80.	33
Schema 3.13	Oxidativer und reduktiver Zugang zu α-Aminoaldehyden; X = O, N.	34
Schema 3.14	Überreduktionen bei der Synthese von Aminoaldehyden aus Aminosäurederivaten.	34
Schema 3.15	Aminoaldehyde ohne Überreduktion zum Aminoalkohol aus Weinrebamiden 91 und Isoxazoliden 94.	35
Schema 3.16	Beispiele für gebräuchliche Oxidationsmethoden zu Aminoaldehyden.	36
Schema 3.17	Darstellung von N-Boc-Phenylglycinal 107.	38
Schema 3.18	Reaktionsfolge der γ-Hydroxyalkylierung; links S _S -konfigurierte und rechts R _S -konfigurierte Sulfoximine.	39
Schema 3.19	Cyclisierung von Vinylsulfoximinen 55 zu Heterocyclen 56; X = N, O.	41
Schema 3.20	Hochsubstituierte Tetrahydrofurane aus Vinylsulfoximinen.	42
Schema 3.21	Darstellung von Oxabicyclen und stereochemische Konsequenzen.	42
Schema 3.22	Synthese von Pyrrolidinen und Azabicyclen.	43
Schema 3.23	'One-pot'-Synthese zum Pyrrolidin 131.	44
Schema 3.24	Für Aminoaldehyde geeignete Schutzgruppen und deren Spaltungsprodukte.	45
Schema 3.25	Synthese von Azacyclen mit Fmoc- und Phthalimid-geschützten Aldehyden.	45
Schema 3.26	Desulfurierung mit Raney-Nickel.	46
Schema 3.27	β-Eliminierung bei der Desulfurierung von 2-Oxabicyclen mit Lithiumnaphthalenid.	47
Schema 3.28	Abspaltung des chiralen Auxiliars von 2-Azabicyclen mit LN.	48
Schema 3.29	Beispiele für die Desulfurierung azabicyclischer Sulfoximine mit Samariumdiiodid.	49

Schema 3.30	Funktionalisierende Desulfurierung mittels α -methylierter Oxabicyclen 161.	50
Schema 3.31	Versuche zur Funktionalisierung der α -Position.	50
Schema 3.32	Funktionalisierende Desulfurierung mittels Carbenoiden; TBDPS: <i>t</i> -Butyldiphenylsilyl.....	51
Schema 3.33	Desulfurierter Azatricyclus 169 und Azaquadricyclus 171.	52
Schema 4.1	Mögliche Anknüpfungspunkte zur Anbindung an das Polymer bei verschiedenen Funktionalisierungsstufen. R = PG, H.	54
Schema 4.2	Versuch zur Bromierung der <i>p</i> -Tolylgruppe von 57 mit NBS.	55
Schema 4.3	Bildung des Brom-Sulfonamids 174 über das Aziridin 176.	56
Schema 4.4	Spaltung von Sulfonamiden mit HBr und Phenol.....	56
Schema 4.5	Mutmaßlicher Mechanismus der Bildung des N- <i>p</i> -Tolylthio-substituierten Sulfonamids 175 aus dem Aziridin 176.....	57
Schema 4.6	Bromierung mit NBS bei tiefer Temperatur.	57
Schema 4.7	Versuch zur Bromierung der <i>p</i> -Tolylgruppe von 57 bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	58
Schema 4.8	Bildung und Versuch der Bromierung von Methylsulfoximin 78.	58
Schema 4.9	Versuche zur Funktionalisierung NCPS-gebundenen Methylsulfoximins 187.	62
Schema 4.10	Umsetzung von NCPS-gebundenem Methylsulfoximin 187 mit Cyclopentanon 79.	65
Schema 4.11	Zwei Möglichkeiten zur Einführung des Hydrochinon-Linkers.....	68
Schema 4.12	Alkylierung eines Phenols mit Crotylsulfoximin 199 unter Mitsunobu-Bedingungen.	68
Schema 4.13	Isomerisierung der Doppelbindung bei der Methylierung der Seitenkette von 202.....	69
Schema 4.14	Erfolgreiche <i>tert</i> -Butylierung von Allylsulfoximin 205.	69
Schema 4.15	Alkylierung von <i>p</i> -Benzyloxyphenol 207 mit Methylsulfoximin 186.....	70
Schema 4.16	Sulfoximine als Katalysatorgift.....	71
Schema 4.17	Alkylierung von O-TBS-Hydrochinon 212 mit Methylsulfoximin 186 und Entschützung zu 214; a) TBAF, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; b) 2% HCl in MeOH, RT.	72
Schema 4.18	Retrosynthetische Überlegungen zur Einführung des Hydrochinon-Linkers an Cyclopentenylmethylsulfoximin.	72
Schema 4.19	Eintopfsynthese zum Cyclopentenylmethylsulfoximin mit Hydrochinon-Linker 213.	73
Schema 4.20	Schrittweise Synthese des Hydrochinon-modifizierten Cyclopentenylsulfoximins 215.	74
Schema 4.21	Verbesserung der Belegung durch NMM als Lösungsmittel.	75
Schema 4.22	Debenzylierung eines <i>p</i> -Benzyloxyphenyl-modifizierten Polyethers 224....	77
Schema 4.23	Anbindung des Hydrochinon-Linkers 207 an MeOPEG.	78
Schema 4.24	Versuch der Anknüpfung von Crotylsulfoximin ent-199 an den MeOPEG-gebundenen Linker.....	78
Schema 4.25	Kopplung von 1,4-bis(Chlormethyl)benzol 32 an MeOPEG.	80
Schema 4.26	Synthese und Anbindung des Brom-Xylyl-Linkers 232.....	81
Schema 5.1	Synthese der Epimerengemische der Sulfinamide 62 / 63 bzw. ent-62 / ent-63; a) Et_2NMe , DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; b) K_2CO_3 , MeOH, RT.....	88
Schema 5.2	Synthese der cyclischen Sulfonimide 57 / 67.....	89
Schema 5.3	Synthese der cyclischen Sulfonimide ent-57 / ent-67.	92

Schema 5.4	Öffnung von ent-57 unter Inversion zum Methylsulfoximin ent-78 und Bildung des Methylen-bis-Sulfoximins ent-243.	93
Schema 5.5	Darstellung von Cyclopentenylmethylsulfoximin ent-140 nach neuer Methode.	94
Schema 5.6	Synthese der Aminoalkohole 247 (bzw. ent-247) durch J. Kühl.	95
Schema 5.7	Oxidation zu den Aminoaldehyden 248 / ent-248 mit Dess-Martin-Periodinan (DMP).	96
Schema 5.8	Umsetzung von ent-140 mit dem R-konfigurierten Aldehyd ent-248 zum Azabicyclus ent-250.	97
Schema 5.9	Umsetzung zum Azabicyclus ent-253.	101
Schema 5.10	Desulfurierung des Azabicyclus 250 von P. Bühle mit SmI ₂ bzw. Lithiumnaphthalenid. ^[135]	103
Schema 5.11	Desulfurierung von ent-250 mit Lithiumnaphthalenid und anschließender Boc-Schutz.	103
Schema 5.12	Vorversuche zur Desulfurierung der Bicyclen 256 / ent-256 mit LN und SmI ₂	105
Schema 5.13	Desulfurierung von ent-253 mit SmI ₂ zum fertigen Grundgerüst ent-256.	106
Schema 6.1	Grundsätzlicher Syntheseplan zu den dekorierten Azabicyclen.	115
Schema 6.2	Synthese von N-(Allyloxycarbonyl)benzyl-2-brom-ethylamin 285.	116
Schema 6.3	Cyclopentanol 286 als Modellsubstanz zur Alkylierung mit 285.	116
Schema 6.4	Versuch zur Freisetzung des Amins 284 aus dem Hydrobromid 284*HBr.	117
Schema 6.5	Versuch der Alkylierung von 286 mit der Mischung aus Amin 284 und Aziridin 288.	117
Schema 6.6	Versuche zur Alkylierung an dem Azabicyclus ent-242 mit Dimsyl-Kalium in DMSO.	118
Schema 6.7	Chlorbenzylierung des Azabicyclus ent-241.	118
Schema 6.8	Entschützung des N-tert-Butylcarbamates und des tert-Butylethers zu 294.	119
Schema 6.9	Benzylierung des Ringstickstoffes von 294.	120
Schema 6.10	Einführung der Triazolylethyl-Seitenkette am Ringstickstoff zu 297. ..	120
Schema 6.11	Acylierung von 294 und anschließende Triazoylierung zu 301.	121
Schema 6.12	Syntheseplan zur sequentiellen Einführung der N-Benzylaminoethylgruppe.	122
Schema 6.13	Allylierung der funktionalisierten Azacyclen 295 und 301.	122
Schema 6.14	Abschluss der Synthesesequenz zum vollständig dekorierten potentiellen Neurokinin-Antagonisten 271.	123
Schema 7.1	Dynamische kinetische diastereomerdifferenzierende Transmetallierung der labilen Allyllithiumspezies 318 / 319.	128
Schema 7.2	Experimenteller Hinweis auf eine labile Zwischenstufe bei der γ -Hydroxyalkylierung.	128
Schema 7.3	Möglicher Mechanismus der Stereoselektion bei der γ -Hydroxyalkylierung.	130
Schema 7.4	Testsystem zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der γ -Hydroxyalkylierung mit anschließender Cyclisierung.	131
Schema 7.5	Umsetzung von 127 und 140 mit NPhth-Aminopropanal 138 bei 0 °C.	135
Schema 7.6	Synthese des 2-Azabicyclo[3.3.0]-octans 142 bei 0 °C.	136

Schema 7.7	Synthese des Azatricyclus 331 bei 0 °C.....	136
Schema 7.8	Synthese des „Westseiten“-funktionalisierten Azabicyclus 333 bei –78 °C bzw. 0 °C.....	137
Schema 7.9	Bei –78 °C nicht ablaufende Umsetzung zum α -methylierten Azabicyclus 335.	137
Schema 8.1	Darstellung von Crotylsulfoximin ent-123 aus dem Sulfonylimidat ent-57.	140
Schema 8.2	Synthese des Piperidinderivates 348.....	140
Schema 8.3	Darstellung von 7-Indolincarbaldehyd 357.	142
Schema 8.4	Umsetzung zum Azatricyclus 360.....	142
Schema 8.5	Zerlegung des Tetrahydrochinolins 338 in die Edukte.	143
Schema 8.6	Silylierung des 1 : 1-Gemisches von 365 / 199 zum Bicyclus 367 und zum TBS-geschützten Crotylsulfoximin 368.....	146
Schema 8.7	Versuch des N-Boc-Schutzes zur Separation der Mischfraktion 199 / 366.	147
Schema 8.8	Umsetzung von TBS-Crotylsulfoximin 368 mit dem Amino-benzaldehyd 362.	148
Schema 8.9	Vermuteter Mechanismus der Umwandlung von 369 über das S-Aminosulfoxoniumsalz 371 in das Fmoc-geschützte Tetrahydrochinolin 370.	150
Schema 8.10	Cyclisierung von 369 zum ungeschützten Tetrahydrochinolin 367.	150
Schema 8.11	Synthese des Tetrahydrochinolins 367 über die one-pot-Sequenz.....	151
Schema 9.1	Erste in der Seitenkette eines Alkenylsulfoximins durchgeführte Mitsunobu-Reaktion.....	153
Schema 9.2	Anbindung von Methylsulfoximin an die löslichen Polymere MeOPEG und NCPS.....	154
Schema 9.3	Größte bisher durchgeführte Cyclisierung von 1.2 mol Sulfinamid 62 / 63 zu den cyclischen Sulfonylimidaten 57 / 67.	155
Schema 9.4	Verbesserte Darstellung von ent-140 durch Einzelschritte und Verwendung von Kalium-tert-Butylat / n-Butyllithium als Base im letzten Schritt.....	155
Schema 9.5	Versuche zur Temperaturabhängigkeit der Stereoselektion.	157
Schema 9.6	Optimiertes Standardprotokoll zur Synthese von Aza(poly)cyclen am Beispiel der Synthese von 142.....	157
Schema 9.7	Synthese von 367 aus dem O-TBS-geschützten Crotylsulfoximin 368.	158

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Morphin 1, der erste als Reinstoff isolierte und vermarktete Naturstoff..	1
Abbildung 1.2	In der Therapie verwendete Naturstoffe oder deren Derivate.	2
Abbildung 1.3	Einige peptidische Agonisten mit bekannter β -Turn-Struktur (rot).	5
Abbildung 1.4	Einige erfolgreiche Peptidmimetika.	7
Abbildung 1.5	Die Struktur eines β -Turns.	8
Abbildung 1.6	Struktur eines β -Turns und die topographische Vereinfachung nach J. B. Ball.	9
Abbildung 3.1	Edukte für eine festphasengebundene Bibliothek von 192 1,4- Benzodiazepin-2-onen 11.	15
Abbildung 3.2	An MeOPEG5000 synthetisierte Heparansulfat-ähnliche Oligosaccharide 12.	19
Abbildung 3.3	Beispiele am polymeren Träger (NCPS) synthetisierter Prostanoiden....	28
Abbildung 3.4	Cyclische Sulfonylimide 57 / ent-57.	29
Abbildung 3.5	Vermuteter Übergangszustand der Sulfoximin-basierten γ - Hydroxyalkylierung.	40
Abbildung 3.6	Übergangszustand der Cyclisierung zum Heteroring; X = O, N; $R^3 = CH_3, H$	41
Abbildung 4.1	Röntgenstruktur von 175.	55
Abbildung 4.2	Vergleich der 1H -NMR-Spektren von 187 und 188.	64
Abbildung 4.3	Der Hydrochinon- und der DOX-Linker 192 und 193.	67
Abbildung 4.4	1H -NMR-Spektren von Bromxylyl-OPEGOMe 229 (oben) und polymer gebundenem Methylsulfoximin 230 (unten).	82
Abbildung 5.1	Natürliche Aminosäuren mit funktionalisierter Seitenkette.	86
Abbildung 5.2	Zielverbindungen aus der Kombination je zweier Sulfoximine und Aminoaldehyde.	87
Abbildung 5.3	Ausschnitt aus dem 1H -NMR-Spektrum der rohen Sulfonylimide 57 / 67 (aus 300 g der Sulfinamide 62 / 63).	91
Abbildung 5.4	Kristallstruktur von Azabicyclus ent-250 mit chiraalem Sulfoximiniauxiliar.	98
Abbildung 5.5	Ausschnitt aus dem 1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum des Vinylsulfoximins ent- 251; Die Farbe kodiert für den entsprechenden Kohlenstoff; Die korrelierenden Protonen werden durch die in der Zeichnung gegebenen Ziffern bezeichnet. Das chirale Sulfoximiniauxiliar ist hier mit S* abgekürzt.	99
Abbildung 5.6	Ausschnitt aus dem 1H - 1H -COSY-Spektrum von ent-251.	100
Abbildung 5.7	Kristallstrukturen der Azabicyclen ent-255 (links) und ent-256 (rechts).	107
Abbildung 6.1	Aminosäuresequenz der Neurokinine Substanz P (SP), Neurokinin A (NKA) und Neurokinin B (NKB).	109
Abbildung 6.2	Die wirksamen NK $_1$ -Antagonisten CP-96,345 259 und CP-99,994 260. 110	
Abbildung 6.3	Verschiedene zur Behandlung verzögerter Emesis entwickelter NK $_1$ - Antagonisten.	111
Abbildung 6.4	Der hochpotente Neurokinin-Antagonist MK-869 264 und zur Verbesserung der oralen Verfügbarkeit synthetisierte Strukturen.	111

Abbildung 6.5 Von T. Heinrich synthetisierte NK_1 -Antagonisten und deren Testergebnisse aus einem funktionellen Assay.	112
Abbildung 6.6 Substitutionsmuster des oral hoch aktiven NK_1/NK_2 -Antagonisten 269.	113
Abbildung 6.7 Zu synthetisierende dekorierte Azabicyclen; Carbonylgruppen optional. .	114
Abbildung 6.8 Als potentielle NK_1 -Antagonisten synthetisierte dekorierte Azabicyclen. ..	124
Abbildung 6.9 Von Solvay Pharmaceuticals getesteter Azabicyclus 315 und acyclischer dualer NK_1 / NK_2 -Antagonist 316 von Schering-Plough.	125
Abbildung 7.1 Ausschnitte aus den 1H -NMR-Spektren der Rohprodukte von 328 bei verschiedenen Reaktionstemperaturen und von 140 als Vergleichsspektrum.	134
Abbildung 8.1 Konstitutionelle Breite der Azacyclensynthese (rot: noch nicht realisierte Cyclen); S^* : chirales Sulfoximinauxiliar.	139
Abbildung 8.2 Das Indol(in)-Motiv in Natur- und Wirkstoffen.	141
Abbildung 8.3 Ausschnitt aus dem 1H -NMR-Spektrum des Gemisches von 365 / 199.	146
Abbildung 8.4 Ausschnitt aus dem 1H -NMR-Spektren von 369 in $CDCl_3$ über einen Zeitraum von drei Wochen.	149
Abbildung 9.1 Synthetisierte Grundgerüste potentieller Neurokinin-Antagonisten.	156
Abbildung 9.2 Die potentiellen Neurokinin-Antagonisten 271 und 306.	156
Abbildung 9.3 Vormalig nicht realisierte Typen von Azacyclen.	158

Verwendete Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
ADME	Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion
AIBN	Azo- <i>bis</i> -isobutyronitril
Äq.	Äquivalent
Asn	Asparagin
Asp	Asparaginsäure
ber.	berechnet
Boc	t-Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di-tert-Butyl-dicarbonat
d	Dublett
DCM	Dichlormethan
dd	Doppeldublett
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
E	Diethylether
EC ₅₀	Effective Concentration (50%)
EE	Ethylacetat
ent	enantio
epi	epimer
Fmoc	<i>N</i> -9-Fluorenylmethoxycarbonyl
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Gew. %	Gewichtsprozent
Gln	Glutamin
Glu	Glutaminsäure
GPC	Gelpermeationschromatographie
GPCR	G-Protein gekoppelter Rezeptor
HPMA	Hexamethylphosphoramid
HTS	High Throughput-Screening
IC ₅₀	Inhibitory Concentration (50%)

KHMDS	Hexamethyldisilazid Kaliumsalz
lk	like
LN	Lithiumnaphthalenid
Me	Methyl
MeLi	Methylithium
MeOPEG	Poly(ethylen glycol) monomethylether
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NCPS	Non crosslinked polystyrene
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
PE	Petrolether (niedrigsiedende Fraktion)
PEG	Poly(ethylen glycol)
PG	Schutzgruppe
q	Quartett
quant.	quantitativ
rac	racemisch
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
sst	Somatostatin Subtype
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl o. Tetramethylsilan
TMSCl	Chlortrimethylsilan
TPP	Triphenylphosphin
ul	unlike

1 Einleitung

Der gezielte Weg zum Arzneimittel ist ein alter Menschheitstraum, der schon von den Alchimisten auf der Suche nach dem Elixier, dem Arkanum,^[1] das alle Krankheiten zu heilen vermag, verfolgt wurde. Allerdings wurde dieses bis heute nicht gefunden. Die Arzneimitteltherapie ist heute trotz zunehmendem Wissen über Wirkmechanismen und Ursachen von Krankheiten nicht einfacher, sondern noch komplexer geworden. Die Grundlagen der heutigen Medizin liegen in der Volksmedizin, die sich seit vielen Tausend Jahren der Natur in Form von Mineralien und pflanzlicher oder tierischer Extrakte bediente, die aber keine Reinstoffe waren. Dies änderte sich erst im 19. Jahrhundert, als nach der Isolation des Morphins **1** (Abbildung 1.1) aus Opium durch F. W. Sertürner 1806,^[2] immer mehr Naturstoffe isoliert und später auch synthetisiert und vermarktet wurden.

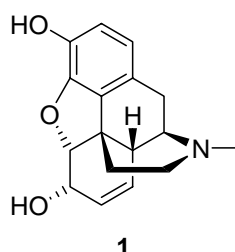


Abbildung 1.1 Morphin **1**, der erste als Reinstoff isolierte und vermarktete Naturstoff.

Wenige Naturstoffe wurden selbst zu Arzneimitteln entwickelt, wohl aber stammt ein großer Teil des Arzneimittelschatzes direkt oder indirekt von Naturstoffen ab.^[3] Sie dienten als Leitstruktur und wurden chemisch weiter modifiziert, um bestimmte Wirkungen zu verstärken und unerwünschte Nebenwirkungen zu unterdrücken. Ein berühmtes Beispiel sind die Penicilline (z. B. Penicillin V **2** in Abbildung 1.2).

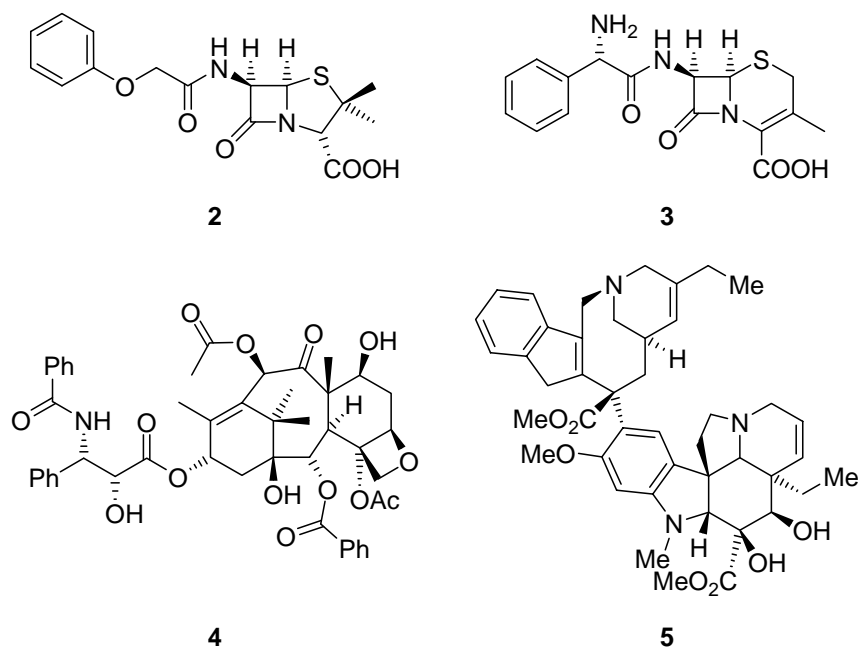


Abbildung 1.2 In der Therapie verwendete Naturstoffe oder deren Derivate.

Kurz nach ihrer Entdeckung als Antibiotika stellte sich heraus, dass die Bakterien schnell durch Produktion von β -Lactamasen, die den β -Lactamring öffnen, resistent wurden. Daher entstand die Notwendigkeit, neue Penicilline ohne die β -Lactameinheit zu finden, oder das Grundgerüst so abzuändern, dass diese Enzyme nicht mehr angreifen können. Dies führte zur Entdeckung und chemischen Modifikation der Cephalosporine, so zum Beispiel zum ersten oral verfügbaren Cephalosporin, Cephalexin 3.^[4] Beispiele aus neuerer Zeit für Naturstoffe, die als Medikamente eingesetzt werden, finden sich häufig in der Krebstherapie, so das aus der amerikanischen Eibe stammende Paclitaxel (Taxol[®]) 4,^[5] das ebenso wie das von den aus madagaskischem Immergrün isolierten Vinca-Alkaloiden abstammende Vinorelbin 5 die Bildung der Mikrotubuli bei der Zellteilung verhindert.^[6]

Die meisten dieser Entdeckungen waren aber vom Zufall geprägt. Erst mit der Entwicklung von Methoden zur genaueren Strukturbestimmung und verbesserten Kenntnissen über die biologischen Ursachen von Krankheiten (Struktur-Wirkungsbeziehungen) rückte die dreidimensionale Struktur der potentiellen Wirkstoffe in den Mittelpunkt des Interesses. Daraus resultierten in

den 1970er Jahren erste Ansätzen zum rationalen Design von Wirkstoffen anhand bekannter Inhibitorstrukturen.

Mit der Entwicklung der Kombinatorischen Chemie und vor allem in deren Hochzeit in den frühen 1990ern ging die Entwicklung in eine andere Richtung. So wurden riesige Substanzbibliotheken, vornehmlich von Peptiden, erzeugt und durch automatisierte Testsysteme (high-throughput screening, HTS) auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Ein Nachteil dieser Methode ist die eingeschränkte Diversität der auf diesem Weg synthetisierten Substanzen und die Beschränkung auf in vitro-Testsysteme, die nicht das gesamte Wirkspektrum abzudecken vermögen. Offensichtlich gibt es eine Diskrepanz zwischen dem biologischen Zielstrukturraum und dem abgedeckten chemischen Strukturraum der Bibliotheken.^[7] Deshalb konnte bis Ende 1999 trotz geschätzter 50 Millionen Datenpunkte, die durch HTS erzeugt wurden,^[8] noch keine Leitstruktur auf diesem Weg der ungerichteten Suche („trial and error“) gefunden werden.^[9]

Mehr Erfolg erhofft man sich von dem Ansatz des strukturbasierten rationalen Designs von Wirkstoffen. Unterstützt durch die modernen Methoden der Strukturaufklärung, wie zum Beispiel der Röntgenstrukturanalyse und NMR-Methoden, sowie des computergestützten Molecular Modellings sollen durch Kenntnis von Struktur-Wirkungsbeziehungen maßgeschneiderte Wirkstoffe entwickelt werden. Die so gewonnenen Leitstrukturen werden dann oftmals kombinatorischen Methoden unterworfen, um durch gerichtete Bibliotheken schneller als durch Einzelsynthesen die für die Wirkung notwendigen optimalen pharmakophoren Liganden zu finden.

Das rationale Design von Wirkstoffen erfordert Kenntnisse des biologischen Targets. Durch die Sequenzierung des menschlichen Erbgutes (Human Genome Project) und dem damit verbundenen Aufschwung der Proteomforschung (Proteomics) wird eine Zunahme der bekannten molekularen Targets von bislang etwa 500 auf etwa 5000 bis 10000 in einigen Jahren vorhergesagt.^[10] Auf molekularer Ebene bilden Enzyme die größte Gruppe dieser Targets, gefolgt

von den Rezeptoren. Enzyme sind als Biokatalysatoren an allen wichtigen physiologischen Prozessen beteiligt.

Rezeptoren sind Proteine oder Proteinkomplexe, die membrangebunden, löslich oder an Ionenkanäle gekoppelt vorkommen. Ihre biologische Aktivität wird durch die Anbindung eines Liganden an das aktive Zentrum ausgelöst. Die erste Vorstellung wie Ligand und Rezeptor (das schließt auch Enzyme ein) zueinander passen, das sogenannte Schlüssel-Schloss-Prinzip, wurde von Emil Fischer geprägt.^[11] In diesem Modell müssen die beiden präzise zueinander passen, wie ein Schlüssel in sein Schloss. Etwas mehr als 50 Jahre später wurde das „induced-fit“-Modell vorgestellt, bei dem sich der Ligand beim Binden die Bindungstasche formt.^[12] Beide Modelle werden auch heute noch verwendet, um solche Ereignisse zu beschreiben. Das Schlüssel-Schloss-Prinzip beschreibt eine Rezeptor-Ligand-Interaktion, wenn der Rezeptor die selbe Konformation nach Binden des Liganden hat, wie im ungebundenen Zustand. Das „induced-fit“-Modell hingegen beschreibt eine Interaktion, bei der mit der Bindung des Liganden eine Konformationsänderung des Rezeptors einhergeht.

Es gibt aber auch einige Rezeptor-Ligand-Interaktionen, die weder durch das eine noch durch das andere Modell beschrieben werden. Daraus resultierte ein Modell, bei dem der Rezeptor vor der Bindung keine einzelne definierte Konformation hat, sondern mehrere Konformationen im Gleichgewicht vorliegen. Der Ligand stabilisiert durch die Bindung eine Konformation, so dass das Gleichgewicht auf die Seite dieser aktiven Konformation verschoben wird.^[13]

Die Kenntnis dieser Mechanismen ist auch für das rationale Design wichtig, da man mit ihrer Hilfe die bekannten Strukturinformationen zu einem Zielrezeptor bewerten muss. Stammt die Struktur des Rezeptors zum Beispiel aus einer Röntgenstrukturanalyse, ist die dort beobachtete Konformation wahrscheinlich anders als in Lösung im aktiven Zustand. Aber gerade in dieser aktiven Konformation ist die topologische Strukturinformation enthalten, um einen wirksamen Effektor entwerfen zu können.

Die endogenen Liganden (Effektoren) der Rezeptoren oder Enzyme sind meist Peptide oder kleine Proteine. Ein in vielen biologisch aktiven Peptiden oder Proteinen häufig vorkommendes Strukturfragment ist der β -Turn. Diese Schleifen kommen zwischen anderen sekundären Strukturelementen vor und drehen die Richtung des Proteinstranges. Dadurch werden sie oft an der Oberfläche der Proteine präsentiert und spielen so eine wichtige Rolle bei der intermolekularen Erkennung.^[14] Viele strukturell untersuchte Peptide weisen in ihrer aktiven Konformation einen β -Turn auf, so zum Beispiel Somatostatin,^[15] Bradykinin^[16] und die Enkephaline (Abbildung 1.3).^[17-19]

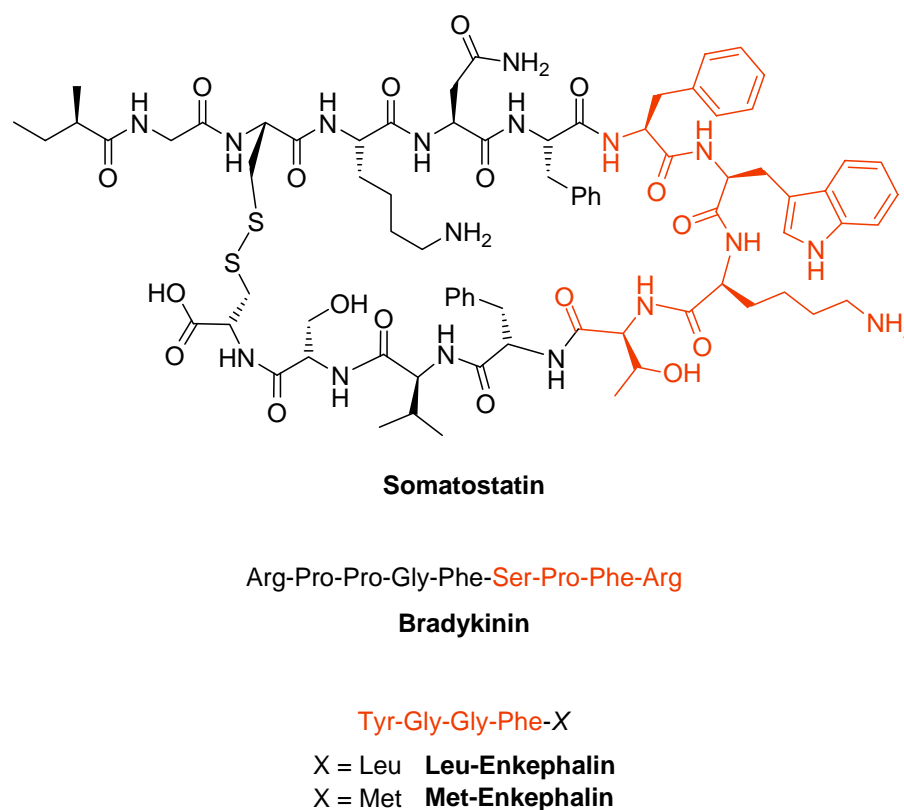


Abbildung 1.3 Einige peptidische Agonisten mit bekannter β -Turn-Struktur (rot).

Diese Erkenntnisse hatten, in Verbindung mit der Kombinatorischen Synthese und dem Screening großer Bibliotheken kleiner Peptide, diese in den Mittelpunkt des Interesses zur Entwicklung von Leitstrukturen potentieller Wirkstoffe gerückt. Allerdings ist der therapeutische Nutzen von Peptiden aufgrund ihrer schlechten oralen Bioverfügbarkeit und ihrer metabolischen Instabilität gering. Deshalb konzentrierte sich die Aufmerksamkeit auf die

Synthese von Peptidmimetika und hier im speziellen auf β -Turn-Mimetika, da der β -Turn aufgrund seiner kompakten Struktur am besten geeignet ist, von einem kleinen Molekül imitiert zu werden.^[20] Erste Ansätze waren der Ersatz einzelner Aminosäuren durch unnatürliche Aminosäuren, isosterer Ersatz einzelner Peptidbindungen (Decarboxy- und Desamino-Peptide) und retro-inverso-Peptide.^[21] Diese Maßnahmen dienten vor allem der Verbesserung der metabolischen Stabilität, wobei all diese Verbindungen aber mehr oder weniger immer noch Peptide sind.

P. S. Farmer forderte 1980 ein Ende der künstlichen Trennung zwischen der Chemie von Verbindungen mit peptischen Strukturen und solcher ohne diese. Er sah Peptidmimetika als neue Gerüste, um das peptidische Rückgrat unter Erhalt der isosteren Topographie der Enzym- (oder Rezeptor-) gebundenen Peptidkonformation zu ersetzen.^[22] Das peptidische Rückgrat erfüllt nur einen konformationellen Zweck, um die für die biologische Aktivität verantwortlichen Seitenketten zu präsentieren. Aus diesem Grund muss ein nichtpeptidisches Mimetikum die Topographie dieser Seitenketten imitieren, nicht aber das Rückgrat selber.^[23] Deshalb kann dies auch mit vollständig vom Target verschiedenen Grundgerüsten erreicht werden.

Neben diesen geometrischen Einschränkungen gilt es auch ein Augenmerk auf die Bioverfügbarkeit zu haben, da eine große Anzahl von Wirkstoff-Kandidaten in späten Klinik-Phasen an schlechten ADME-Parametern (ADME: Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion) scheitern.^[24] Einen gewissen Anhaltspunkt für eine gute Bioverfügbarkeit gibt die von C. Lipinski aufgestellte „Rule of Five“.^[25] Sie besagt, dass ein Wirkstoff wahrscheinlich eine schlechte Absorption haben wird, wenn

- er mehr als fünf Wasserstoffbrücken-Donoren beinhaltet,
- mehr als zehn Wasserstoffbrücken-Akzeptoren vorhanden sind,
- wenn der Verteilungskoeffizient $\log P$ über fünf liegt und
- das Molekulargewicht mehr als 500 beträgt.

Das Konzept von kleinen Molekülen als Peptidmimetika ist daher aussichtsreich, da diese, im Unterschied zu den meisten Peptiden, leichter die „Rule of Five“ erfüllen können. Einige erfolgreiche Peptidmimetika, die diese Regel erfüllen sind in Abbildung 1.4 gezeigt.

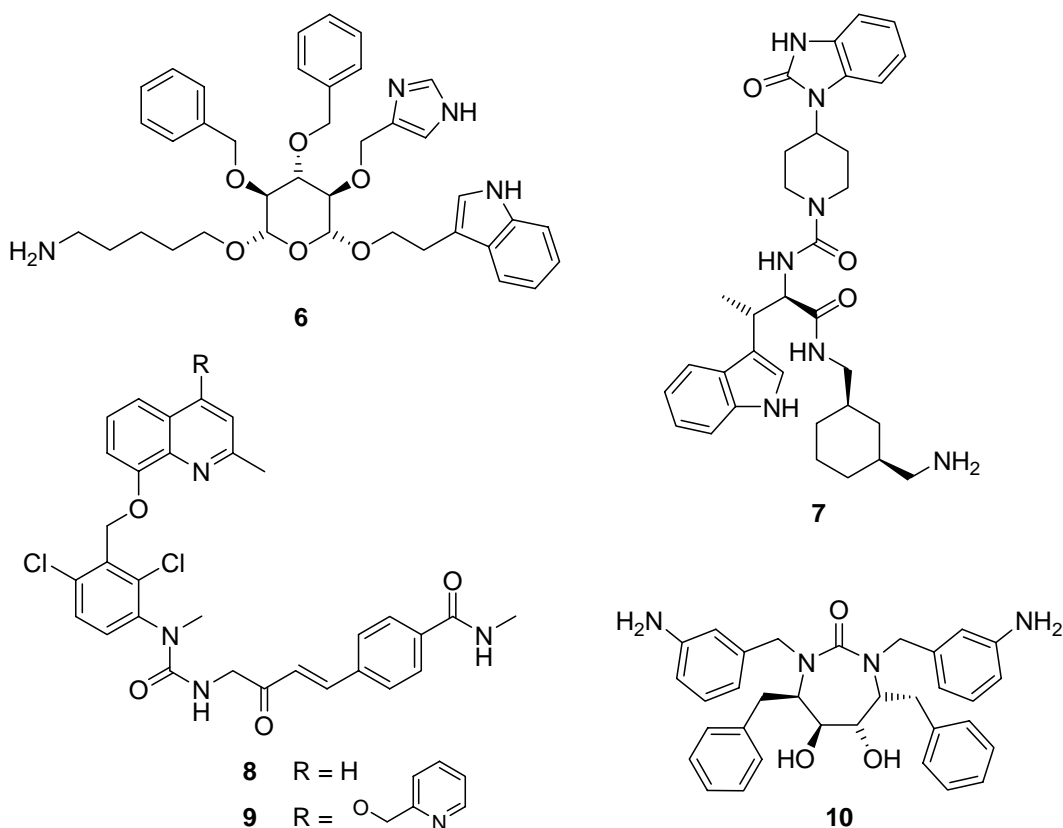


Abbildung 1.4 Einige erfolgreiche Peptidmimetika.

Ausgehend von Molecular Modelling-Strukturdaten kamen R. Hirschmann et al. zu dem Schluss, dass β -D-Glucose als Gerüst für ein potientes Somatostatin-Mimetikum die entsprechenden Seitenketten ideal präsentieren könnte.^[26] Dies führte zu der Entwicklung von **6**, ein für den Somatostatin Subtyp-4-Rezeptor (sst_4 -Rezeptor) selektiver Agonist mit einem EC_{50} von 100 nM.^[27] Der von Merck ebenfalls anhand von Molecular Modeling-Daten entwickelte selektive sst_2 -Rezeptor Agonist **7** wurde in einer gerichteten kombinatorischen Bibliothek gefunden und hat eine Inhibitorkonstante K_i von 0.05 nM.^[28] Sehr interessante Beispiele für die Bedeutung einzelner pharmakodynamischer Gruppen sind **8** bzw. **9**. Beide verdrängen

[^3H]-Bradykinin von Meerschweinchen-Krummdarm-Membranen mit einem IC_{50} von 0.47 nM (**8**) bzw. 1.5 nM (**9**). Allerdings wirkt **8** ($R = \text{H}$) als Antagonist während **9** ein potenter Agonist mit einer gegenüber dem endogenen Liganden Bradykinin verlängerten Wirkdauer ist.^[29,30] Der cyclische Harnstoff **10** wurde von P. Lam und seinen Mitarbeitern als HIV-Protease-Inhibitor entwickelt. Er zielt auf die C_2 -Symmetrie des Enzyms und auf die Verdrängung eines für die Interaktion wichtigen Moleküls Wasser in der Bindungstasche ab. Dass dies gelingt, zeigen sowohl Kristallstrukturen von gebundenem **10** als auch die gute Inhibitorkonzentration IC_{90} von 125 nM bei ebenfalls guter oraler Bioverfügbarkeit.^[31]

Diese Beispiele zeigen, dass eine Übersetzung von Strukturdaten peptidischer Effektoren auf nichtpeptidische Gerüste, wie von P. S. Farmer vorgeschlagen, möglich ist und diese durch die Präsentation geeigneter pharmakophorer Gruppen zu potenten Peptidmimetika mit guten pharmakodynamischen Eigenschaften werden können.

Viele der imitierten Strukturen von endogenen Liganden sind β -Turns. Ein solcher ist definiert als ein in einer nicht-helikalen Umgebung liegendes Tetrapeptid, bei dem der Abstand des αC s der ersten Aminosäure zum αC der vierten Aminosäure unter 7 Å liegt (Abbildung 1.5).

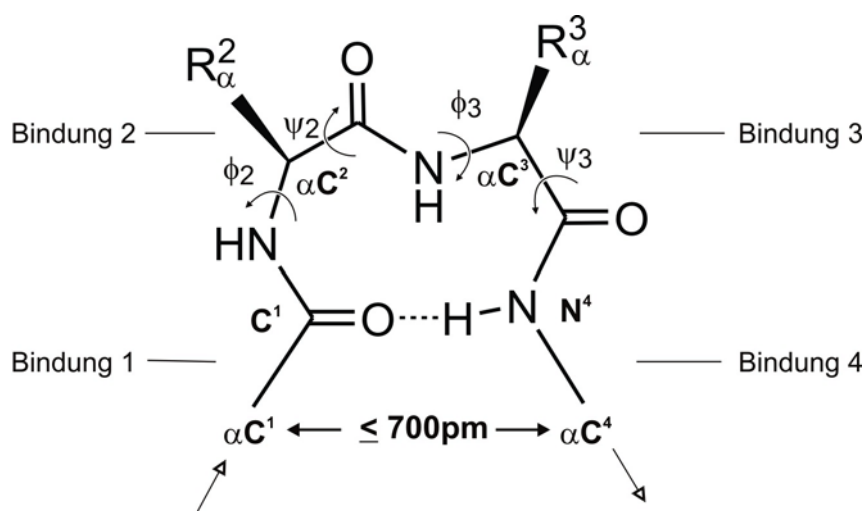


Abbildung 1.5 Die Struktur eines β -Turns.

Ein β -Turn ist keine starre Struktur wie dies bei anderen peptischen Sekundärstrukturen, wie dem β -Faltblatt oder der α -Helix, der Fall ist, da das peptidische Rückgrat in diesem Bereich sehr variabel ist. Dies machte eine weitere Klassifizierung in verschiedene Typen von β -Turns notwendig. Bisher erfolgte die Einteilung anhand der Torsionswinkel ϕ und ψ neben den Resten der zweiten und dritten Aminosäure. Obwohl daraus eine Vielzahl von Arten resultierte, gibt es viele β -Turns, die sich nicht auf diese Weise klassifizieren lassen. Zudem ergibt sich aus der Einordnung in einen bestimmten Typ keine direkte Information über die räumliche Orientierung der für die biologische Wirkung wichtigen Seitenketten R_{α}^2 und R_{α}^3 , was für die systematische Übertragung auf ein nichtpeptidisches topologisches Turn-Mimetikum von großer Bedeutung wäre.

J. B. Ball entdeckte bei der Untersuchung von 146 bekannten β -Turn-Strukturen, dass sich trotz großer Unterschiede der Torsionswinkel ϕ und ψ des peptischen Rückgrates eine Anzahl von Parametern nur sehr wenig änderten. Daraus resultierte eine vereinfachte topographische Darstellung und Einteilung der β -Turns (Abbildung 1.6).^[32]

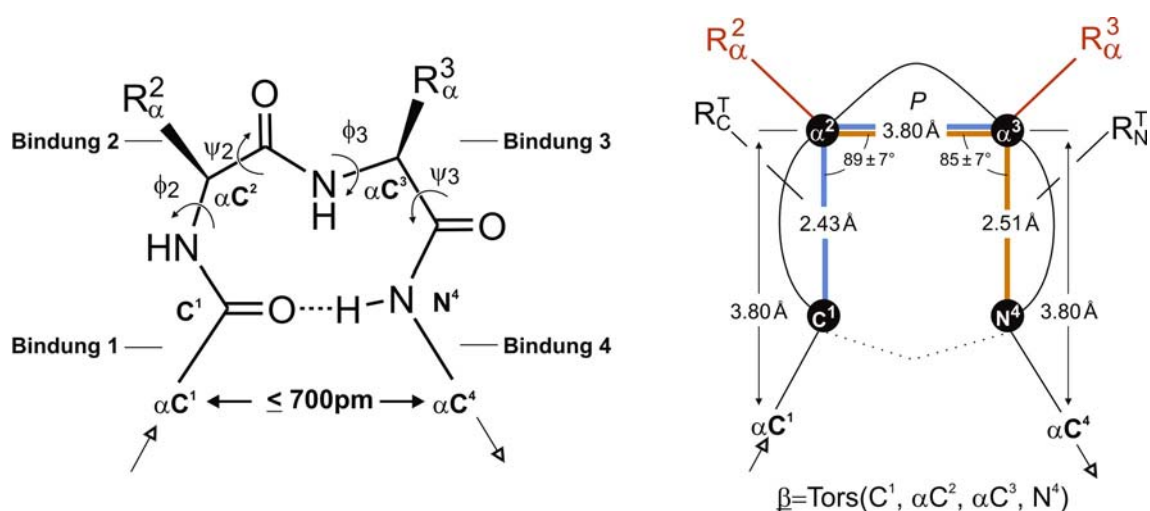


Abbildung 1.6 Struktur eines β -Turns und die topographische Vereinfachung nach J. B. Ball.

Diese besteht aus zwei invariablen konformativen Einheiten. Die erste Einheit besteht aus der von C^1 , αC^2 und αC^3 aufgespannten Ebene. Die Abstände

dieser drei Punkte sind mit 2.43 bzw. 3.8 Å konstant. Auch der Winkel $C^1-\alpha C^2-\alpha C^3$ bewegt sich mit $89\pm 7^\circ$ in einem engen Rahmen. Die zweite Ebene ist mit leichten Veränderungen der Abstände ein Spiegelbild der ersten und wird von N^4 , αC^3 und αC^2 aufgespannt. Der Winkel β zwischen diesen Ebenen wird als vom peptidischen Rückgrat unabhängiger Parameter zur topographischen Beschreibung der β -Turns verwendet. Die aus dieser Einteilung resultierenden Klassen liefern anhand des ihnen zugeordneten Winkels β eine direkte Aussage über die räumliche Anordnung der für die molekulare Erkennung wichtigen Reste R^2_α und R^3_α , da diese an den Eckpunkten der Ebenen fest angebunden sind.

Bei bekanntem β kann man also durch Suche eines entsprechenden Systems, das die jeweiligen pharmakophoren Reste entsprechend präsentiert, ein nichtpeptidisches topographisches Peptidmimetikum erhalten. Neben der „Rule of Five“ von C. Lipinski hatte sich in einer Untersuchung von 1100 Wirkstoffkandidaten herausgestellt, dass für eine gute orale Bioverfügbarkeit eine gewisse konformationelle Rigidität mitentscheidend ist.^[33] Da diese auch die definierte Präsentation der pharmakophoren Gruppen erleichtert, bieten sich cyclische Systeme und im speziellen Azacyclen für β -Turn-Mimetika als Grundgerüste an.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, die von M. Reggelin entwickelte Methode zur asymmetrischen Synthese hochsubstituierter Azapolycyclen^[34-37] strukturell und methodisch weiter zu entwickeln und auf die Synthese von potentiellen nichtpeptidischen Peptidmimetika anzuwenden.

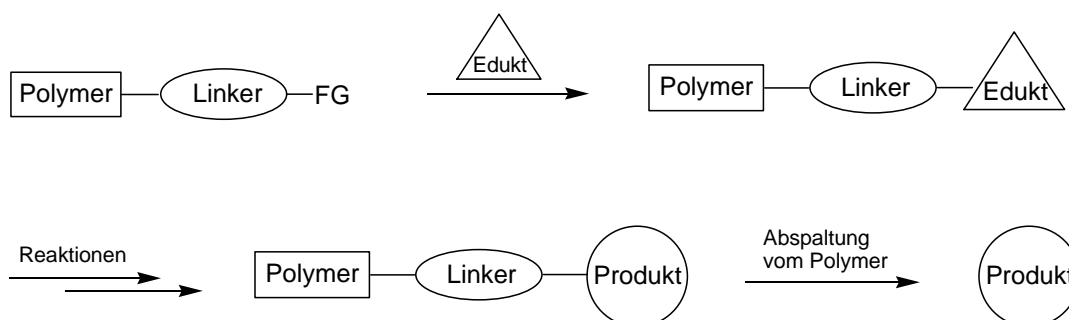
- Daher sollte die Übertragung der Synthesemethode an ein Polymer versucht werden, um Leitstrukturen durch kombinatorische Synthese variieren zu können.
- Zur Synthese potentieller Peptidmimetika sollten zwei diastereomere Azabicyclengerüste in Mengen hergestellt werden, die eine anschließende Derivatisierung erlauben. Zudem sollten die Synthesen der dazu erforderlichen Edukte an die benötigten Mengen angepasst werden.
- Die so hergestellten Azabicyclen sollten mit pharmakodynamisch interessanten Liganden zu potentiellen Neurokinin-Antagonisten dekoriert werden.
- Durch Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der Stereoselektion bei der γ -Hydroxyalkylierung sollte die Modellvorstellung zum Reaktionsmechanismus präzisiert werden.
- Die konstitutionelle Breite des Verfahrens sollte durch die Synthese noch nicht realisierter Typen von Aza(poly)cyclen erweitert werden.

3 Stand der Forschung

3.1 Polymergeträgerte Synthesen

Kombinatorische Methoden und damit verbunden auch polymergeträgerte Synthesen von Substanzen haben eine große Bedeutung bei der Leitstruktursuche in der Pharmaforschung.^[38] Ein Ziel dieser Arbeit bestand in der Übertragung der Synthesemethode zur Darstellung von Heterocyclen nach Reggelin an ein Polymer. Daher soll hier ein kurzer Überblick über Synthesemethoden zur Darstellung von Substanzen an polymeren Trägern gegeben werden. Da die Synthese und Verwendung polymergeträgerter Reagenzien oder Katalysatoren für diese Arbeit keine Rolle spielten, werden diese nicht behandelt.^[39,40]

Das Prinzip der polymergeträgerten Synthese ist in Schema 3.1 dargestellt.



Schema 3.1 Prinzip der Synthese an einem polymeren Träger; FG: Funktionelle Gruppe.

An das Polymer wird meist ein sogenannter Linker geknüpft, der eine geeignete funktionelle Gruppe für die Anbindung des Eduktes bereitstellt und die zur Abspaltung des nach der Synthese am Polymer entstandenen Produkts nötige „Soll-Bruchstelle“ darstellt.

Es gibt zwei unterschiedliche Ansätze der polymergeträgerten Synthese: Zum einen der Aufbau der Zielsubstanz an einem im Reaktionsmedium unlöslichen polymeren Träger und zum anderen die Synthese an einem im Reaktionsmedium löslichen Polymer, das nach Abschluss der Reaktion ausgefällt werden kann.

Beide Methoden wurden anfangs vor allem entwickelt, um die Aufreinigung bei iterativen Synthesen, wie zum Beispiel Peptidsynthesen, zu erleichtern. Ihr gemeinsamer Vorteil ist, dass überschüssige Reagenzien und nicht polymergebundene Nebenprodukte durch einfaches Waschen entfernt werden können und man dadurch Produkte großer Reinheit erhält.

3.1.1 Vergleich feste Phase - lösliche Polymere

Unlösliche Polymere haben sich seit ihrer Einführung 1963 durch Merrifield^[41] zu einem wichtigen Werkzeug bei der Erstellung großer Substanzbibliotheken, zu Beginn vor allem von Peptiden oder Oligonukleotiden, entwickelt.^[42] Die am häufigsten verwendeten unlöslichen Polymere (oder auch Harze) sind zu 1-2% quervernetztes Polystyrol (Merrifield-Harz) sowie ein Copolymer von Polystyrol und Polyethylenglykol (Tentagel®).

Die Hauptvorteile unlöslicher Polymere sind ihre einfache Handhabung, die hohen Beladungen von über 1 mmol/g und die mittlerweile große Erfahrung mit deren Umgang. Nachteile sind die oft schlechten Quelleigenschaften, speziell in protischen Lösungsmitteln, woraus eine verschlechterte Zugänglichkeit der Bindungsstellen und damit verminderte Reaktionsraten und nicht-lineare Kinetiken resultieren. Außerdem gibt es kaum Möglichkeiten einer Überwachung des Reaktionsverlaufs ohne Abspaltung der Substanzen vom Polymer.

Trotz ihrer überwiegenden Verwendung für Peptid- und Oligonukleotid-Synthesen gibt es mittlerweile auch viele Beispiele für die festphasengebundene Synthese von Bibliotheken „kleiner Moleküle“ (nicht-oligomere organische Moleküle mit einem Molekulargewicht < 600 - 700). So wurden beispielsweise 192 1,4-Benzodiazepin-2-one **11** aus den in Abbildung 3.1 gezeigten Edukten an Polystyrol synthetisiert.^[43]

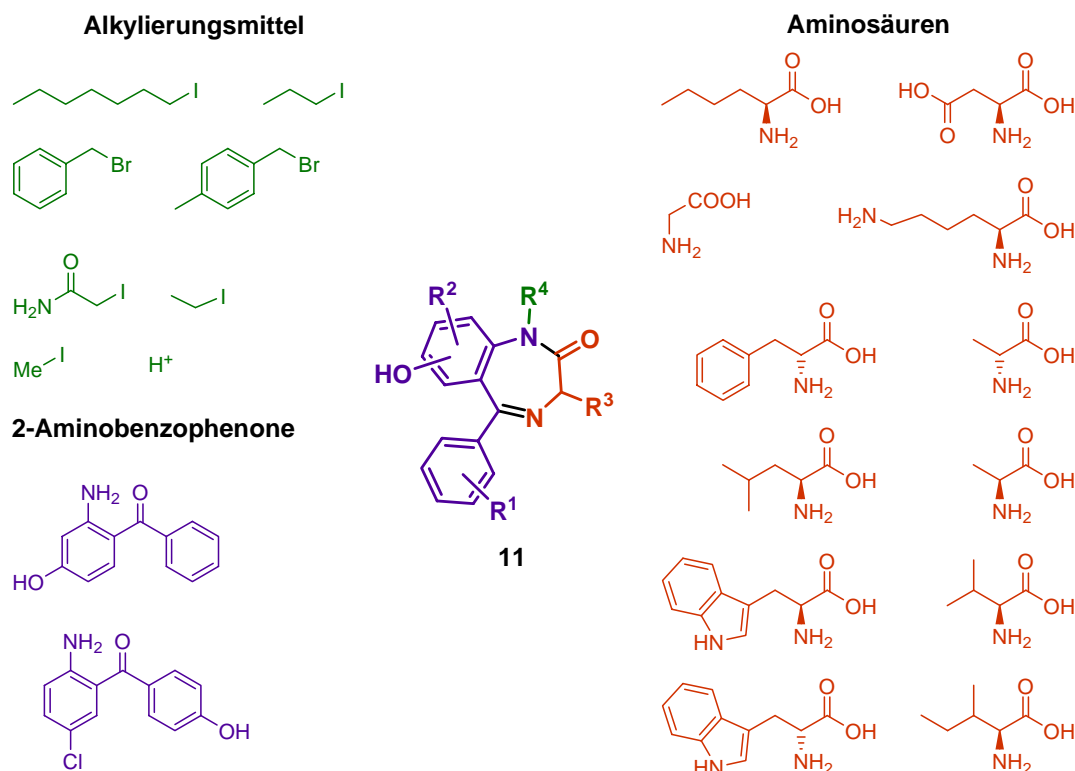


Abbildung 3.1 Edukte für eine festphasengebundene Bibliothek von 192 1,4-Benzodiazepin-2-onen **11**.

Die blau gezeichneten 2-Aminobenzophenone wurden mit den Aminosäuren (rot in Abbildung 3.1) zum Benzodiazepinon umgesetzt und anschließend am Lactam-Stickstoff alkyliert (grüne Alkylierungsmittel in Abbildung 3.1).

Die so hergestellten harzgebundenen Bibliotheken können Biotests unterzogen werden und die Treffer lassen sich bei geeigneter Versuchsplanung, zum Beispiel der One-bead-one-compound-Technik mechanisch aussortieren.^[44-46] Allerdings werden die Testergebnisse häufig durch die heterogenen Verhältnisse verfälscht.

Dieser Nachteil tritt bei der Verwendung löslicher Polymere nicht in dem Maße auf. Obwohl ein Einfluss des Polymers nicht ausgeschlossen werden kann, ist die Aussagekraft der Assays durch das Testen in homogener Lösung deutlich höher. Darüber hinaus resultieren aus der homogenen Reaktionsführung meist auch lineare Reaktionskinetiken.^[47] Auch lassen sich die meisten Analysetechniken der „normalen“ Lösungsschemie wie z.B. NMR-,^[48] UV-^[49] und CD-Spektroskopie^[50] anwenden.

Lösliche Polymere vereinen somit die besten Eigenschaften der Chemie in Lösung, als auch polymergebundener Synthesen und stellen somit den idealen Träger für die im Rahmen dieser Arbeit durchzuführenden Synthesen dar. Deshalb wird im Folgenden genauer auf Eigenschaften von und Synthesen an löslichen Polymeren eingegangen.

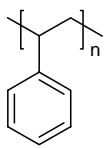
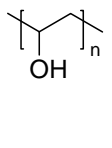
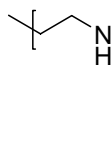
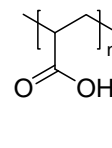
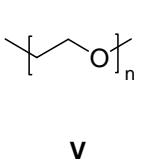
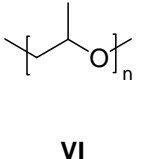
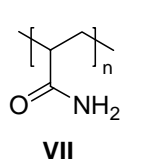
3.1.2 Übersicht über häufig verwendete lösliche Polymere

Um ein Polymer sinnvoll als Träger einsetzen zu können, muss es einige Bedingungen erfüllen:^[51]

- Verfügbarkeit** (kommerziell erhältlich, oder schnell und einfach herzustellen)
- Stabilität** (gute chemische und mechanische Stabilität)
- Lösungsverhalten** (gute Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln unabhängig vom Lösungsverhalten der an es gebundenen Moleküle)
- Polydispersität** (geringe Polydispersität, da Polymereigenschaften eine Funktion der Kettenlänge sind)
- Funktionalitäten** (geeignete funktionelle Gruppen zur einfachen Anknüpfung organischer Moleküle)

Diesen Ansprüchen genügen am besten Polymere mit Kohlenwasserstoff- oder Alkyletherrückgrat. Die gängigsten dieser Polymere sind in Tabelle 3.1 mit den jeweils typischen Anwendungen zusammengefasst.

Tabelle 3.1 Lösliche lineare Polymere und deren Anwendungen in der Flüssigphasensynthese.

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>I</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>II</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>III</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>IV</p> </div> </div>					
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>V</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>VI</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>VII</p> </div> </div>					
Polymer		Anwendung ^a			
		A	B	C	D
I	Polystyrol (nicht quervernetzt)	✓	✓	✓	✓
II	Polyvinylalkohol	✓	✓	✓	✓
III	Polyethylenimin	✓			
IV	Polyacrylsäure	✓			
V	Polyethylenglykol (PEG)	✓	✓	✓	✓
VI	Polypropylenoxid	✓			
VII	Polyacrylamid			✓	

^a Synthesen von: (A) Peptiden, (B) Oligonukleotiden, (C) Oligosacchariden, (D) kleinen Molekülen und anderen Verbindungen.

Neben den in Tabelle 3.1 aufgeführten linearen Polymeren gibt es außerdem noch verzweigte Polymere, zum einen Dendrimere und zum anderen hypervverzweigte Polymere. Diese tragen dem Umstand Rechnung, dass das gebräuchlichste Polymer, Polyethylenglykol, mit dem am häufigsten eingesetzten Molekulargewicht von 5000 g/mol mit nur 0.2 mmol/g eine relativ geringe Beladung hat. Die Erfahrungen mit Dendrimern und hypervverzweigten Polymeren war allerdings zu Beginn der Arbeit noch relativ gering, so dass diese bei der Auswahl der polymeren Träger nicht berücksichtigt wurden.

Man erkennt aus Tabelle 3.1, dass bisher nur Polystyrol **I**, Polyvinylalkohol **II** und Polyethylenglykol **V** zur Synthese kleiner Moleküle eingesetzt wurden.^[51]

Mit Polyvinylalkoholen gibt es wenige Erfahrungen und sie besitzen als polyfunktionalisierte Polymere den Nachteil, dass eine gegenseitige Beeinflussung der gebundenen Moleküle und damit häufig unvollständiger Umsatz nicht ausgeschlossen werden kann. Insofern fällt die Auswahl auf Polyethylenglykol und lineares Polystyrol, die daher im Folgenden in ihren Eigenschaften näher beschrieben werden.

3.1.3 Iterative Synthesen an PEG und dessen Eigenschaften

Der Begriff Polyethylenglykol (PEG) wird üblicherweise für den aus der Polymerisation von Ethylenoxid entstandenen linearen Polyether mit Molekulargewichten < 20000 g/mol verwendet. Polymere mit höheren Molekulargewichten werden als Polyoxyethylen (POE) bezeichnet. Der für die Verwendung als lösliches Polymer nutzbare Molekulargewichtsbereich liegt zwischen 2000 und 20000 g/mol. Unterhalb dieser Grenze liegt das Polymer bei Raumtemperatur als Flüssigkeit vor, und oberhalb ist die Beladung mit weniger als 0.1 mmol/g zu gering für eine sinnvolle Anwendung. Die in diesem Bereich kommerziell erhältlichen PEGs und Polyethylenglykol-Monomethylether (MeOPEG) sind durch anionische Polymerisation entstanden und haben eine sehr geringe Polydispersität. Die Anbindung organischer Moleküle an MeOPEG erfolgt über eine und an PEG über beide endständigen Hydroxyfunktionen. Sowohl PEG als auch MeOPEG sind in Wasser und einer Reihe organischer Lösemittel wie Dichlormethan, Ethanol, Toluol löslich, lassen sich aber durch Zugabe von Hexan, Diethyl- oder *tert*-Butylmethylether ausfällen. Durch die helikale Struktur des Polymers zeigt es eine starke Neigung zur Kristallisation,^[52-54] was eine Rekristallisation aus Ethanol oder Methanol als weiteren Reinigungsschritt möglich macht. Alternativen hierzu stellen Dialyse und Ultrafiltration dar, die sich für Automatisierungen iterativer Synthesen besser eignen.^[55]

Das erste Beispiel für eine Synthese an PEG wurde von E. Bayer und M. Mutter beschrieben.^[56,57] Sie konnten das Pentapeptid HO-Gly-Leu-Ala-Thr-Leu an

PEG10000^[58] in Ausbeuten >99% für jeden Kupplungsschritt darstellen.^[57] Durch die homogene Reaktionsführung war diese Methode der Festphasensynthese oftmals in Bezug auf Ausbeuten überlegen. Dies unterstreicht die Synthese eines Tetrapeptides, bei der selbst die Ankopplung von Valin, das sich an Merrifieldharz zu dieser Zeit üblicherweise nur zu 80% koppeln ließ, mit einer Ausbeute von 95% gelang. Auch die Möglichkeit Biotests an polymergebundener Substanz durchzuführen, wurde von E. Bayer und M. Mutter untersucht. Das an PEG15000 synthetisierte Undecapeptid Substance P, ein Neurokinin-Agonist, zeigte nach der Abspaltung vom polymeren Träger vollständige biologische Aktivität.^[50] Allerdings konnte an MeOPEG synthetisierte Substance P nicht das ungebundene Derivat verdrängen.^[59]

Die polymergebundene Synthese von Oligosacchariden ist im Hinblick auf die hohe strukturelle Komplexität und große Vielfalt an Verbindungen, die in wenigen diversitätsbildenden Schritten erzeugt werden können, von hohem Interesse für die Kombinatorische Chemie. Festphasengebundene Synthesen leiden allerdings oft noch unter verminderten Glycosylierungsraten und Stereoselektivitäten.

An MeOPEG5000 gelang mit exzellenten Kopplungsraten (>95%) und vollständiger Kontrolle des anomeren Zentrums die Synthese von Heparansulfat-ähnlichen Oligomeren **12** (Abbildung 3.2).^[60]

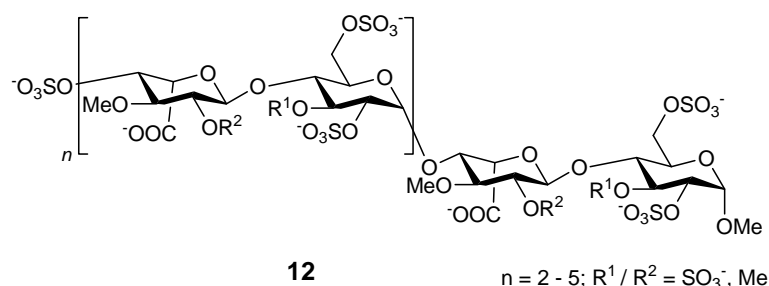
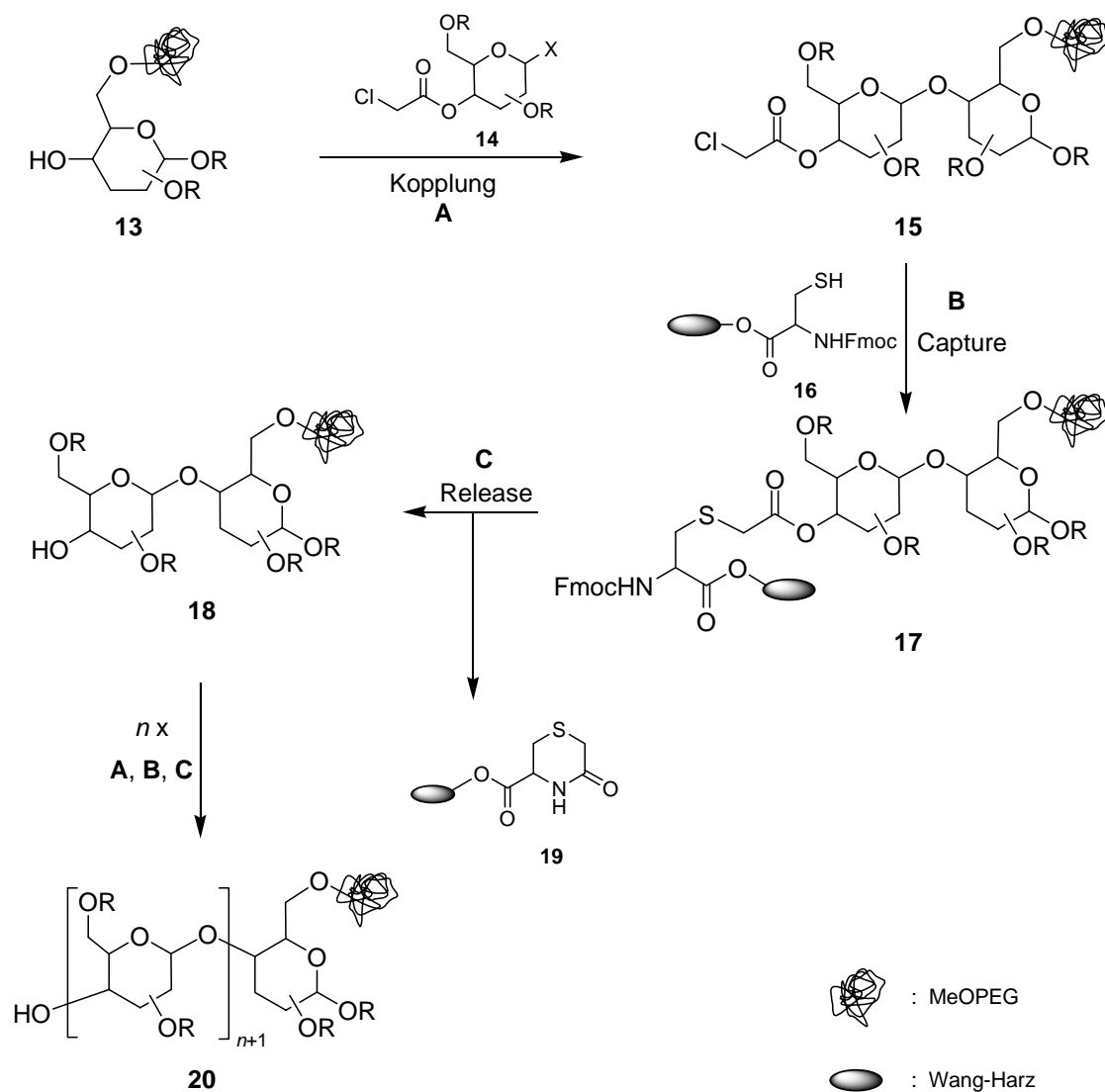


Abbildung 3.2 An MeOPEG5000 synthetisierte Heparansulfat-ähnliche Oligosaccharide **12**.

Neben dem Vorteil der vereinfachten Reinigung durch Fällung gegenüber der klassischen Lösungsschemie, konnte man auch, im Unterschied zum festphasen-

gebundenen Ansatz, den Umfang der Glycosylierung per $^1\text{H-NMR}$ verfolgen. Lag dieser unter 95% wurde die Kopplungssequenz erneut durchgeführt.

Ein interessanter Ansatz für die Synthese von Oligosacchariden ist die Vermischung von festphasengebundener und Flüssigphasen-Synthese, die in Schema 3.2 gezeigte Capture-Release-Strategie.^[61]



Schema 3.2 Capture-Release-Strategie zur polymergebundenen Synthese von Oligosacchariden.

Hierbei koppelt man den am löslichen Polymer gebundenen Glycosyl-Akzeptor **13** an den Chloracetyl-funktionalisierten Donor **14** (A in Schema 3.2). Nach Fällung des Polymers und Abtrennung niedermolekularer Bestandteile „fängt“ man **17** mittels chemoselektiver Reaktion eines Harz-gebundenen Thiols **16** (Capture; B in Schema 3.2). Nicht umgesetztes **13** bleibt frei in Lösung und kann

somit zurückgewonnen werden. Nach Abspaltung der Fmoc-Gruppe wird durch spontane Cyclisierung des freien Amins zum Harz-gebundenen Thiomorpholinon **19** das PEG-gebundene Disaccharid **18** freigesetzt (Release; C in Schema 3.2). Durch Wiederholung der Sequenz **ABC** lassen sich so gezielt Oligosaccharide **20** darstellen.

3.1.4 Iterative Synthesen an löslichem Polystyrol und dessen Eigenschaften

Ein anderes häufig benutztes lösliches Polymer, das lineare Polystyrol (NCPS; non crosslinked polystyrene), wurde bereits kurz nach der Entdeckung der Festphasensynthese eingeführt.^[62] Als Anknüpfungspunkt dienen Chlormethylgruppen, die entweder durch Chlormethylierung von Polystyrol^[63,64] oder durch Copolymerisation von *p*-Vinylbenzylchlorid mit Styrol^[65,66] eingeführt werden.

Der Vorteil der Chlormethylierung von linearem, durch anionische Polymerisation ohne Crosslinker hergestellten Polystyrol sind die durch die Polymerisationsmethode erreichten geringen Polydispersitäten. Nachteilig wirkt sich aus, dass die Chlormethylgruppen oft nicht statistisch verteilt sind, sondern geclustert auftreten. Dadurch entstehen stark unterschiedliche Mikroumgebungen, was zu unterschiedlichen Reaktivitäten der polymergebundenen Substanzen, zum Beispiel durch sterische Hinderung, führen kann.

Diesen Nachteil hat die zweite Methode, die Copolymerisation von *p*-Vinylbenzylchlorid mit Styrol, nicht, da man hier von einer statistischen Polymerisation ausgehen kann. Außerdem kann man durch das Verhältnis der Monomere reproduzierbar einen definierten Gehalt an Chlormethylgruppen erhalten und Vernetzungen werden vermieden. Das resultierende Polymer ist unlöslich in Wasser und Methanol aber gut löslich in vielen organischen Lösungsmitteln wie zum Beispiel THF, Benzol, Dichlormethan, Essigester und DMF.^[65,67]

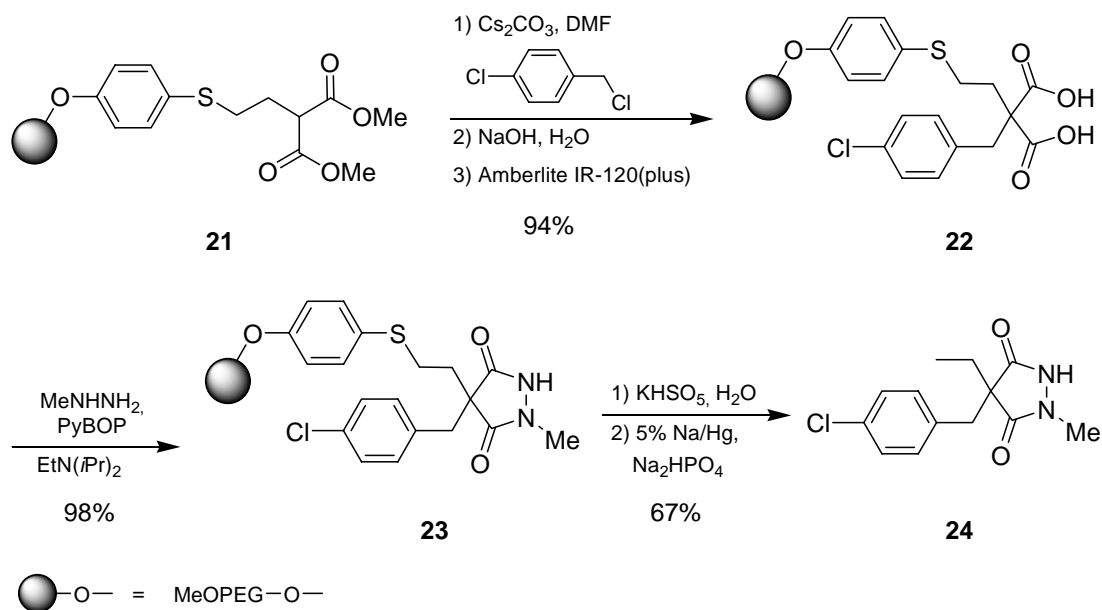
Erste Beispiele für die Verwendung von NCPS finden sich ebenfalls in der Peptidsynthese.^[62,65,68] Hier zeigte sich, dass bei hoher Beladung des Polymers und fortschreitender Kettenlänge des Peptids die Lösungseigenschaften immer stärker verändert werden.^[69] Durch die immer stärker werdende Hydrophilie kam es zu Verlusten an Polymer bei der Fällung in Wasser. Auch bei der Synthese von Oligonukleotiden und Oligosacchariden trat dieses Problem auf, so dass meist hydrophilere Polymere wie Polyvinylalkohol oder MeOPEG, die in unpolaren Medien gefällt werden, als Träger gewählt wurden. Bei der Synthese kleiner Moleküle werden die Lösungseigenschaften des Polymers nicht so stark durch das wachsende Molekül beeinflusst. Daher ist hierfür die Unlöslichkeit in Wasser ein großer Vorteil, da so „klassische“ Extraktionstechniken zur Anwendung kommen können.

3.1.5 Synthesen kleiner Moleküle an löslichen Polymeren

Die bisher vorgestellten Beispiele polymergeträgerter Synthesen zeigten den Aufbau oligomerer Moleküle (Peptide, Saccharide) durch iterative Anwendung der gleichen Reaktion mit variierenden Bausteinen. Da ein Ziel dieser Arbeit der nicht-iterative Aufbau eines kleinen Moleküls am polymeren Träger ist, werden hier einige Beispiele für derartige gelungene Synthesen gezeigt.

3.1.5.1 Synthesen an Polyethylenglykol

Schema 3.3 zeigt die Synthese von 3,5-Pyrazolidindionen **24** an MeOPEG5000.^[70]

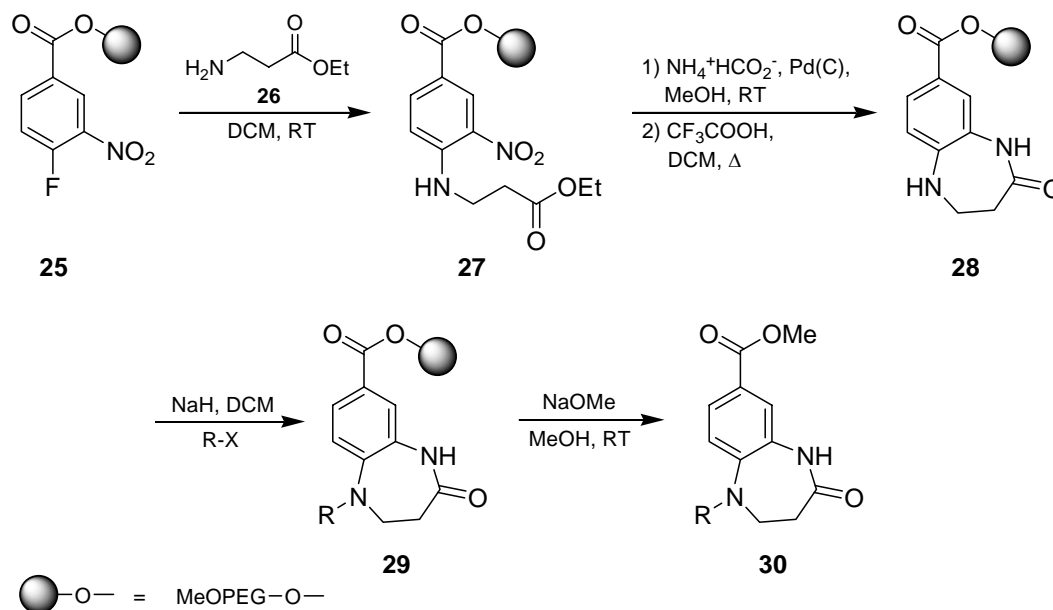


Schema 3.3 Synthese von 3,5-Pyrazolidindionen **24** an MeOPEG5000.

PyBOP = Benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat

Das über einen sulfidischen Linker gebundene Alkylmalonat **21** wurde mit Chlorbenzylchlorid alkyliert und nach der Hydrolyse des Malonesters zur freien Dicarbonsäure **22** mit Methylhydrazin zum polymergebundenen Pyrazolidindion **23** umgesetzt. Die übliche Aufarbeitung durch Fällen des Polymers in Diethylether ergab kein sauberes Produkt, da auch die polaren Nebenprodukte in Ether unlöslich waren. Die gute Wasserlöslichkeit von MeOPEG verbietet klassische Extraktionsmethoden, weswegen Janda et al. Isopropanol zur Fällung verwendeten. Hiermit ließen sich die polaren Nebenprodukte gut abtrennen und das Polymer in sehr guten Ausbeuten wiedergewinnen.^[71] Die Freisetzung des Produktes **24** gelang durch Oxidation des Linkers zum Sulfon und anschließender Desulfurierung mit Natriumamalgam.^[72]

Sun et al. beschrieben die erste Synthese der pharmakologisch interessanten 1,5-Benzodiazepin-2-one **30** an einem löslichen Polymer (Schema 3.4).^[73]



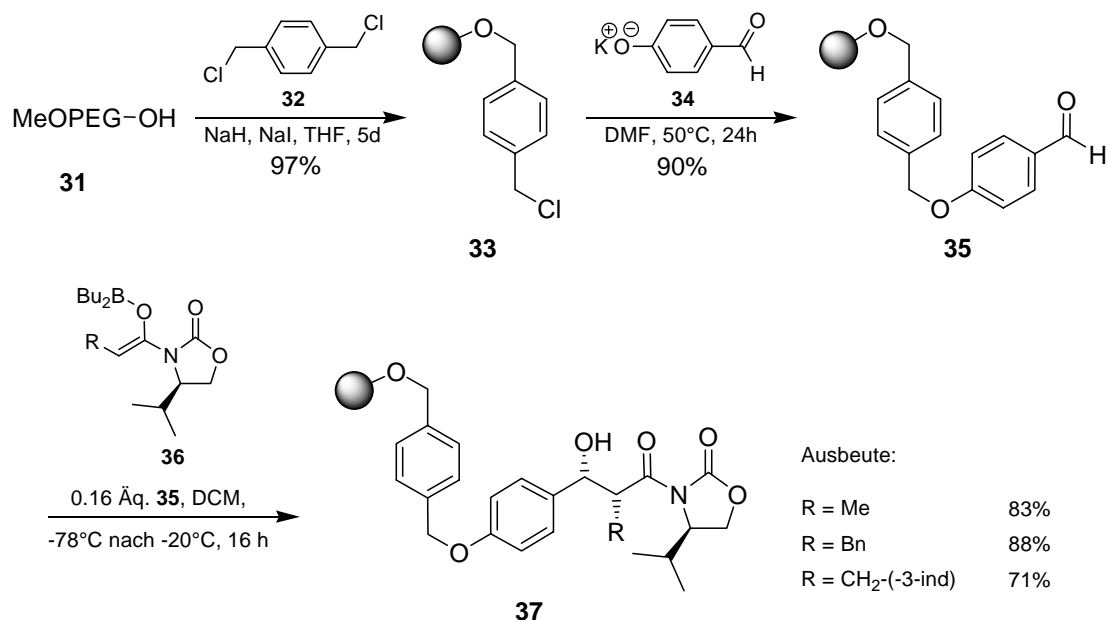
Schema 3.4 Synthese von Benzodiazepinonen **30** an MeOPEG5000 (R = Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkenyl).

Hierzu wurde MeOPEG mit 4-Fluor-3-Nitrobenzoesäure verestert. Diesen Baustein **25**, der auch für die Synthese von Aminobenzimidazolen verwendet wurde,^[74] setzten sie mit dem β -Aminosäureester **26** zu **27** um. Nach Reduktion der Nitrogruppe mit Palladium / Aktivkohle-Ammoniumformiat ließ sich durch intramolekulare Cyclisierung mit Trifluoressigsäure das MeOPEG5000-gebundene Benzodiazepinon-Grundgerüst **28** erhalten.

Dieses wurde zur weiteren Funktionalisierung am Aminstickstoff zu **29** alkyliert. Die eingesetzten Reste R wurden dabei breit variiert. Nach Abspaltung vom löslichen Träger mit Natriummethanolat konnten die Benzodiazepinone **30** in Ausbeuten von 80 - 95% und Reinheiten von 66 - 95% erhalten werden.

Im Rahmen ihrer Arbeiten zur Synthese von Polyketidbibliotheken gelang Reggelin et al. zwar die erste asymmetrische Aldolreaktion mit einem festphasengebundenen Aldehyd als Starteinheit,^[75,76] jedoch zeigte diese Synthese die bereits erwähnte Problematik festphasengebundener Reaktionen, wie zum Beispiel die schwierige Entfernung unlöslicher Nebenprodukte, oder Inkompatibilitäten zwischen den Quelleigenschaften des Polymers und den

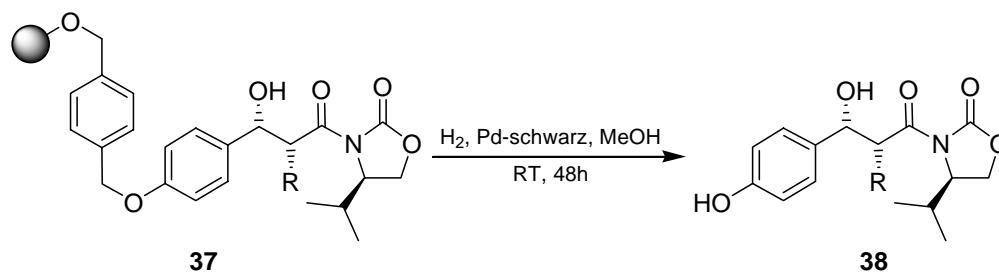
notwendigen Reaktionstemperaturen. Deshalb versuchten sie die Reaktionssequenz auf die Synthese an einem löslichen Polymer zu übertragen (Schema 3.5).



Schema 3.5 Asymmetrische Synthese von Diketiden an MeOPEG5000.

Nach Anknüpfung von α,α' -Dichlorxytol **32** an MeOPEG5000 setzte man **33** mit *p*-Hydroxybenzaldehyd um und erhielt so den über den α,α' -Dioxyxylyl-Linker (DOX-Linker) polymergebundenen Benzaldehyd **35**. Durch Umsetzung mit dem Evans-Oxazolidinon-gebundenen Borinat **36** erhielten sie das *syn*-Addukt **37** der Aldolreaktion in 71 - 88% Ausbeute und exzellenten Diastereoselektivitäten ($ds \geq 97\%$; per ¹H-NMR bestimmt).^[77] Dies zeigt, dass die Verwendung des löslichen polymeren Trägers ohne Einbußen bei der Stereoselektivität möglich ist.

Die Freisetzung des Diketids **38** gelang, im Gegensatz zu einer ähnlichen Reaktion am unlöslichen Träger,^[78] problemlos durch heterogene katalytische Hydrierung an Palladium-Schwarz (Schema 3.6).

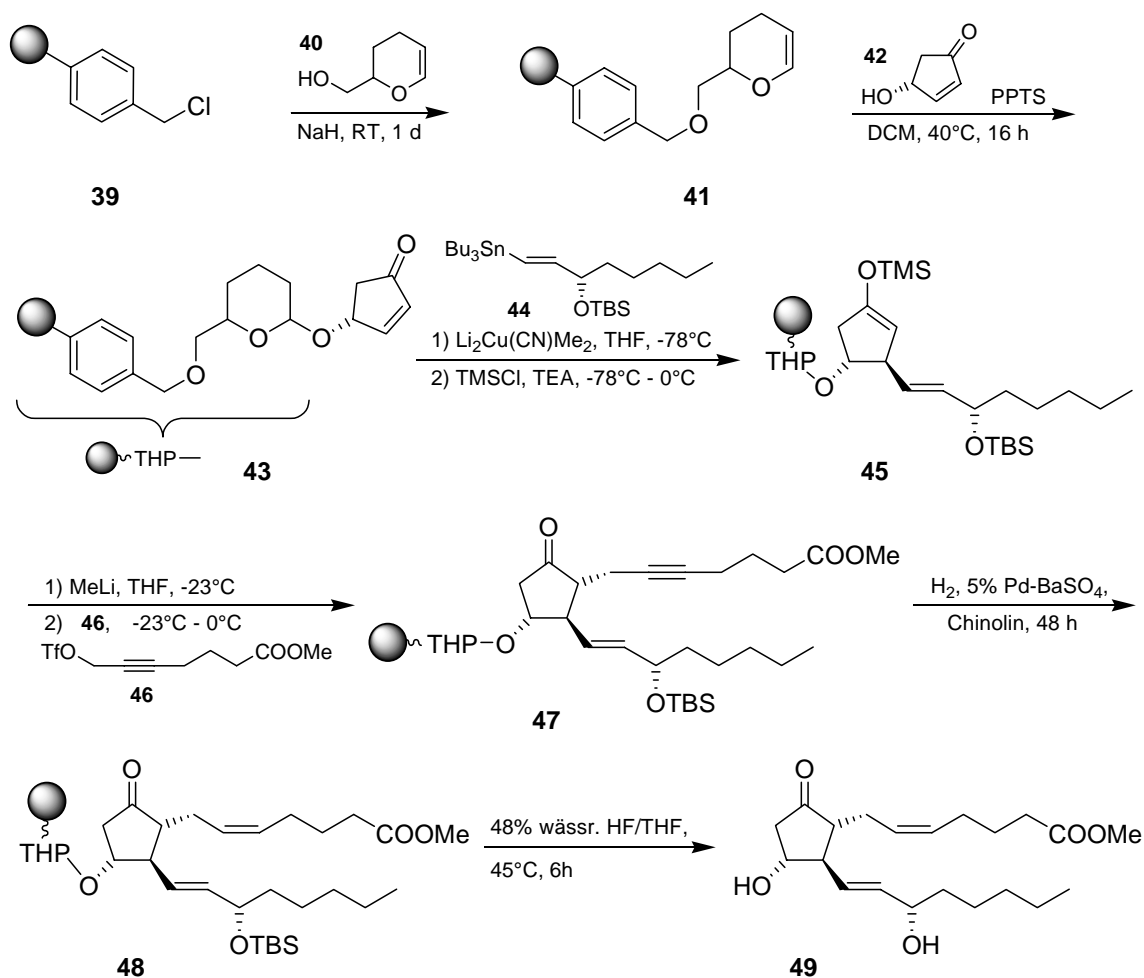


Schema 3.6 Abspaltung des Aldol-Adduktes von MeOPEG5000 durch heterogene katalytische Hydrierung.

Wie diese Beispiele zeigen, lässt sich MeOPEG5000 gut zur Synthese kleiner Moleküle, auch unter den verschiedensten Bedingungen, einsetzen.

3.1.5.2 Synthesen an nicht quervernetztem Polystyrol (NCPS)

Der erste Aufbau eines nichtpeptidischen Moleküls an NCPS gelang Janda et al. mit der Synthese des Prostaglandin E₂-methylesters **49** (Schema 3.7).^[79]



Schema 3.7 Synthese des Methylesters von Prostaglandin E₂ **49** an löslichem Polystyrol (NCPS).

Er verwendete durch Copolymerisation synthetisiertes NCPS (0.3 mmol/g), das mit einem Dihydro-pyran-Linker zu **41** derivatisiert wurde. Die Anknüpfung von *(R)*-(+)-4-Hydroxy-2-cyclopenten-1-on **42** gelang, wie auch alle folgenden Schritte, mit einer Massenbilanz von $\geq 97\%$. Dieser Ansatz, mit dem polymergebundenen zentralen Baustein **43** der Prostaglandine, wurde mit Hinblick auf die spätere Synthese einer Bibliothek von Prostaglandinen gewählt. Um die Seitenketten zu installieren, wurde das Vinylstannan **44** über einen Transmetallierung mit Li₂Cu(CN)Me₂ bei -78 °C durch Michael-artige Addition an **43** angeknüpft. Das entstehende Enolat wurde als Silylenolether **45** abgefangen und isoliert. Durch Zugabe von Methyllithium generierten sie das Lithiumenolat, das mit dem Triflat **46** zum Prostaglandingerüst **47** umgesetzt wurde. Nach partieller Hydrierung der Dreifachbindung konnte durch

gleichzeitige Entschützung der Hydroxyfunktion und Abspaltung vom polymeren Träger mit 48%iger wässrige HF in THF der Prostaglandin E₂-methylester **49** in 37% Ausbeute ausgehend von NCPS gewonnen werden.

Diese erfolgreiche Strategie wendeten Janda et al. noch zur Synthese von natürlich vorkommenden Prostaglandin F_{2α} **50**,^[80] von 6-Ring-Prostanoiden **51**^[81] und einer Bibliothek von Prostanoiden^[82] an (Abbildung 3.3). Aus dieser Bibliothek konnte **52** als aktives Mitglied gegen den Cytomegalovirus identifiziert werden.^[83]

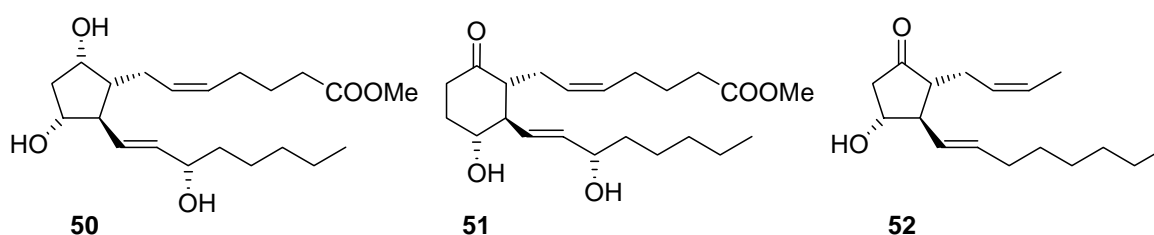


Abbildung 3.3 Beispiele am polymeren Träger (NCPS) synthetisierter Prostanoiden.

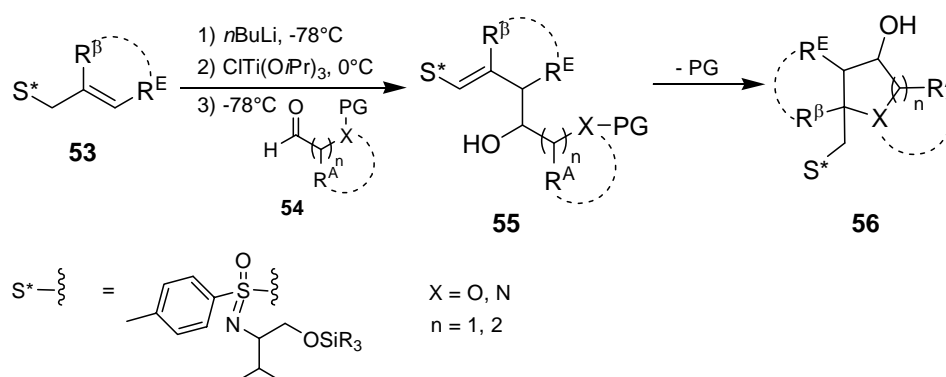
Obwohl NCPS bisher wenig als polymerer Träger zur Synthese kleiner Moleküle eingesetzt wurde, zeigt diese Synthesesequenz das Potential des Polymers auf. Insbesondere die Möglichkeit der wässrigen Aufarbeitung ist für die Synthese kleiner Moleküle sehr attraktiv.

3.2 Heterocyclensynthese nach Reggelin

Für die Umsetzung des Konzeptes der Abstraktion von β -Turns in Heteropolycyclen (siehe Kapitel 1, S. 10) benötigt man ein effizientes Verfahren zum enantio- und diastereoselektiven Aufbau der geforderten polysubstituierten polycyclischen Verbindungen. Um den Einbau pharmakophorer Gruppen in der gewünschten räumlichen Anordnung durch einen vorgegebenen β -Wert zu ermöglichen, müssen dabei möglichst viele Stereozentren frei wählbar sein.

Einen konstitutionell besonders breiten Zugang zu enantio- und diastereomerenreinen polysubstituierten Heterocyclen **56** stellt die asymmetrische Allylübertragung mittels chiraler 2-Alkenylmethylsulfoximine **53** an einen

heterosubstituierten Aldehyd **54** mit anschließender Michael-artiger Cyclisierung nach M. Reggelin dar (Schema 3.8).^[36,84,85]



Schema 3.8 Allgemeine Darstellung der Heterocyclensynthese nach Reggelin.

Die 2-Alkenylmethylsulfoximine **53** lassen sich leicht aus den cyclischen Sulfonimidaten **57** / *ent*-**57** erhalten (Abbildung 3.4).^[84,86]

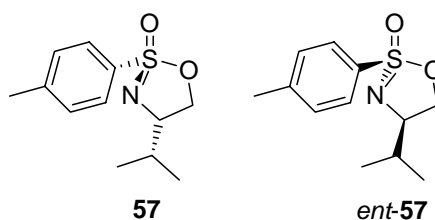


Abbildung 3.4 Cyclische Sulfonimide **57** / *ent*-**57**.

Da die Edukte und die Umsetzung zu den Heterocyclen integraler Bestandteil dieser Arbeit sind, werden sie im Folgenden genauer beschrieben.

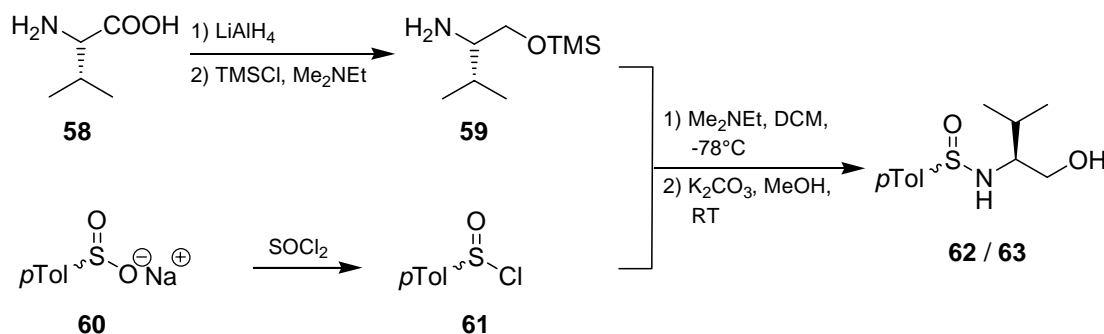
3.2.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

3.2.1.1 Darstellung der cyclischen Sulfonimide **57** / *ent*-**57**

Die folgende Synthese geht von enantiomerenreinem Valin aus und wird exemplarisch für das aus L-Valin **58** erhältliche Sulfonimidat **57** gezeigt. Das Enantiomer *ent*-**57** (siehe Abbildung 3.4) ist auf dem gleichen Weg aus D-Valin zugänglich.

Nach Reduktion von L-Valin **58** mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließendem Schutz der Hydroxyfunktion erhält man L-O-TMS-Valinol **59** (Schema 3.9). Dieses wird mit racemischem *p*-Toluolsulfinsäurechlorid **61**

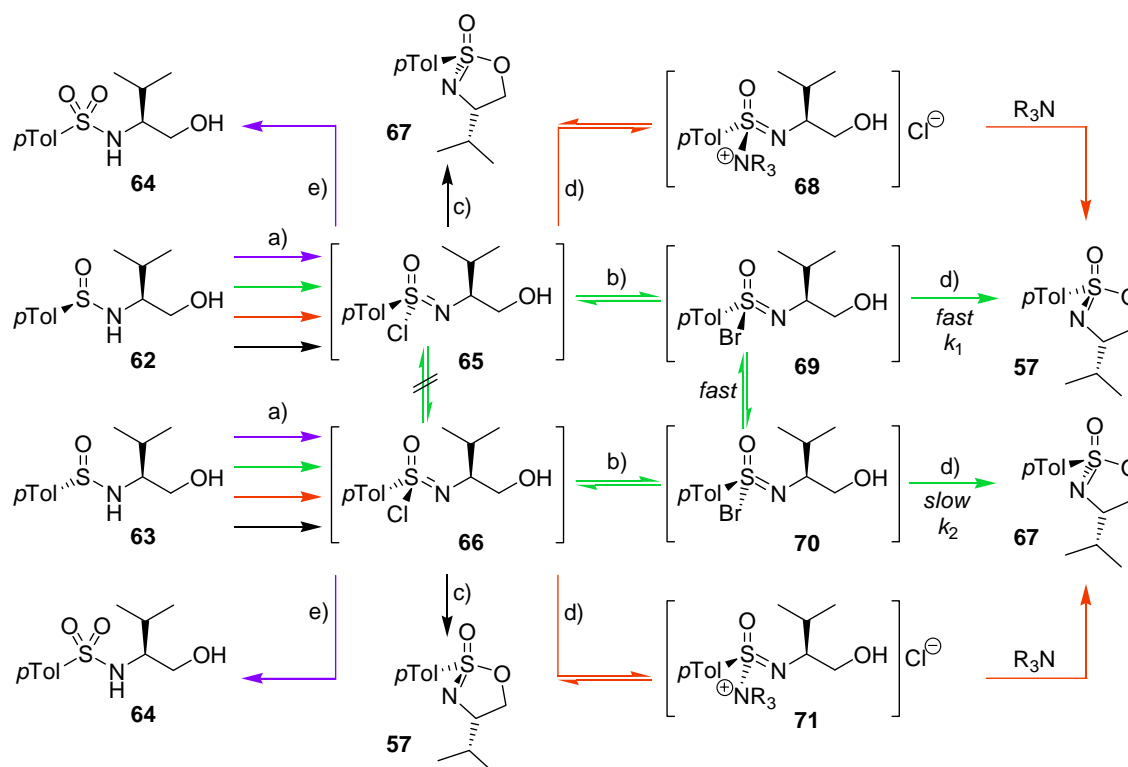
umgesetzt und so das 1 : 1-Epimeren-Gemisch der *p*-Tolylsulfonamide **62** / **63** erhalten.



Schema 3.9 Darstellung der epimeren Sulfonamide **62** / **63**.

Eine Trennung der Epimeren ist möglich, da das *R_S*-konfigurierte* Epimer **62** kristallin ist, während das *S_S*-konfigurierte Epimer **63** ölig anfällt.^[87] Dieser Weg wurde anfangs auch gewählt, so dass man nach oxidativer Chlorierung des Sulfonamids **62** mit *tert*-Butylhypochlorit durch baseninduzierte Cyclisierung unter Gesamtinversion der Konfiguration am Schwefel zu dem Sulfonimidat **67** gelangte (Schema 3.10; schwarzer Pfad).^[88] Allerdings hatte diese Methode einen Nachteil: Man wusste aus Arbeiten zur Folgechemie, dass der Chiralitätstransfer des Auxiliars am besten ist, wenn dessen Stereozentren die gleiche absolute Konfiguration (*lk*-Kombination) aufweisen (bei **57** *S_S*, *S_C*).^[36,89,90] Zur Darstellung von **57** benötigt man das ölige Epimer **63**, dass in der Mutterlauge nur angereichert vorliegt. Ohne aufwändige chromatographische Trennung erhielt man also nur die ungünstige *unlike*-Kombination *R_S*, *S_C*. Um einen effizienteren Zugang zu den gewünschten Sulfonimidaten **57** / *ent*-**57** zu finden untersuchte B. Junker im Rahmen seiner Dissertation den Mechanismus der Cyclisierung.^[91]

*Die Schreibweise *R_X* und *S_X* kennzeichnet die absolute Konfiguration (*S* oder *R*) an stereogenen Atompositionen (X).



Schema 3.10 Oxidative Chlorierung der Sulfonamide und Cyclisierung der Sulfonimidoylhalogenide; a) *t*BuOCl, THF; b) KBr, 2 mol% 18-Krone-6; c) DBU; d) Me₂NEt; e) H₂O.

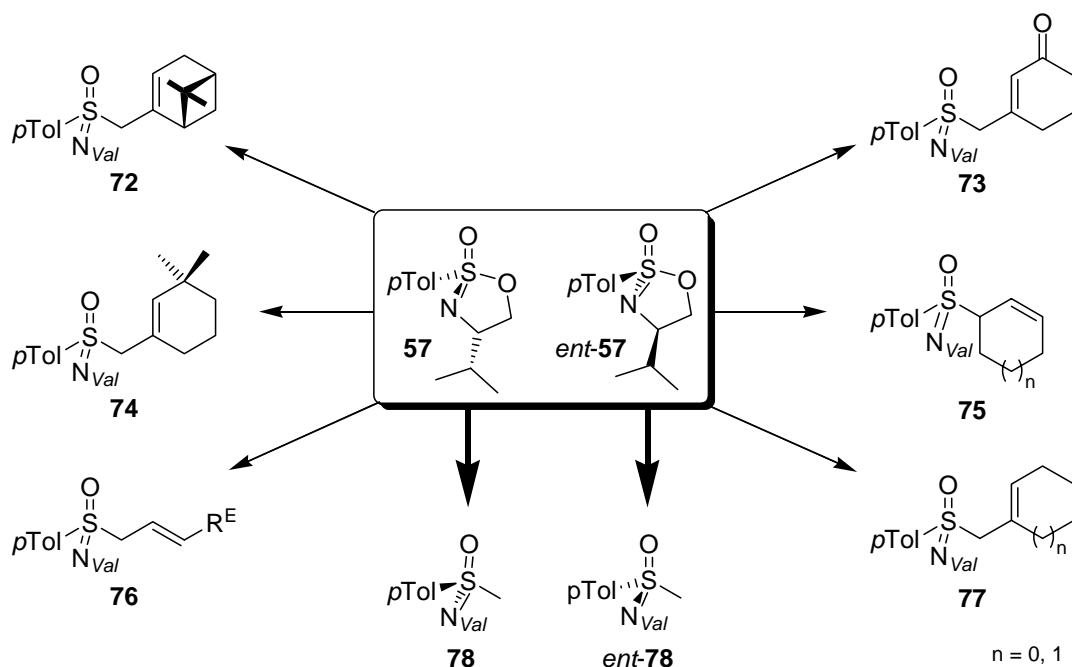
Er konnte eine Abhängigkeit des Verlaufs der Cyclisierung von der Basenstärke und der Nukleophilie der eingesetzten Base nachweisen. Verwendete man eine starke nicht-nukleophile Base wie DBU, so erhielt man aus reinem **62** unter Inversion der Konfiguration **67** (Schema 3.10; schwarzer Pfad). Bei einer schwächeren, nukleophilen Base wie Ethyldimethylamin erhielt man **57** unter Gesamtretention durch doppelte Inversion, verursacht durch den nukleophilen Angriff der Base und erst darauffolgender Cyclisierung (Schema 3.10; roter Pfad). Darüber hinaus stellte er fest, dass durch Zugabe von äquimolaren Mengen KBr und 2 Mol% 18-Krone-6 jedes beliebige Epimerenverhältnis der Sulfonamide in ein ~9 : 1-Verhältnis von **57** / **67** übersetzt werden kann (Schema 3.10; grüner Pfad).^[92] In NMR-Untersuchungen zeigte sich, dass die Sulfonimidoylchloride **65** / **66** konfiguratativ stabil sind, während die Sulfonimidoylbromide **69** / **70** schnell epimerisieren. Das Verhältnis von 9 : 1 zugunsten von **57** resultiert daher für den Fall, dass die Bromide **69** / **70** in gleichen Mengen vorliegen, aus dem Verhältnis der Geschwindigkeits-

konstanten k_1/k_2 der Cyclisierung im Sinne einer dynamischen kinetischen Epimerendifferenzierung.

Das Gemisch der beiden Epimeren lässt sich leicht weiter aufreinigen, da das gewünschte *lk*-Epimer **57** eine größere Tendenz zur Kristallisation aufweist.

3.2.1.2 2-Alkenylmethylsulfoximine

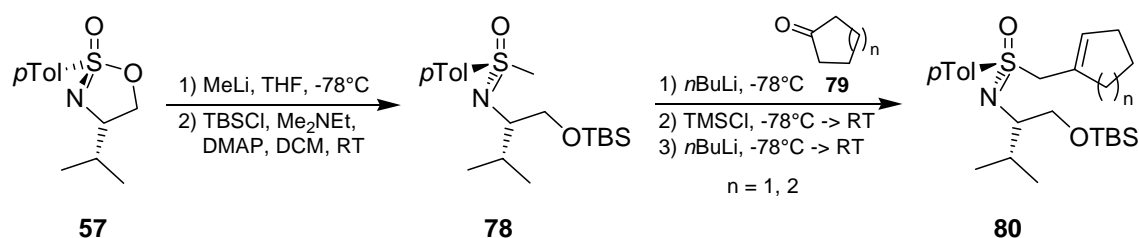
Durch Umsetzung des cyclischen Sulfonimidates **57** mit Kohlenstoffnukleophilen lassen sich zahlreiche enantiomerenreine Sulfoximine darstellen (Schema 3.11). Dies stellt den einzigen bekannten generellen Zugang zu enantiomerenreinen allylischen Sulfoximinen dar.



Schema 3.11 Enantiomerenreine allylische Sulfoximine aus cyclischen Sulfonimidaten.

Die alternative Darstellung mittels elektrophiler Iminierung allylischer Sulfoxide scheitert an der Verfügbarkeit der enantiomerenreinen allylischen Sulfoxide. Diese racemisieren rasch über eine [2,3]-sigmatrope Verschiebung.^[93] Durch Umsetzung mit Grignard-Verbindungen lassen sich offenkettige 2-Alkenylsulfoximine **76** darstellen.^[86,94] Wichtige Zwischenprodukte zur Darstellung weiterer allylischer Sulfoximine sind die Methylsulfoximine

78 / *ent*-**78**, die man durch Ringöffnung von **57** bzw. *ent*-**57** mit Methyllithium und anschließender Silylierung erhält (Schema 3.12).



Schema 3.12 Darstellung cyclischer 2-Alkenylsulfoximine **80**.

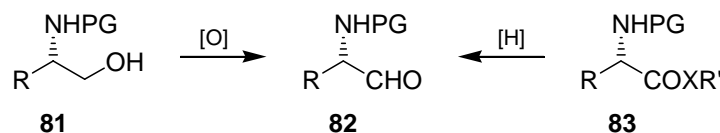
Deren weitere Umsetzung zu den cyclischen Alkenylmethylsulfoximinen **80** wird als Eintopf-Reaktion ohne Isolation der Zwischenstufen durchgeführt. Nach Deprotonierung der Methylgruppe können Cycloalkanone **79** addiert werden. Anschließend überführt man das Alkoxid in einen Silylether, eliminiert diesen mit einem Äquivalent *n*-Butyllithium und equilibriert mit einem weiteren Äquivalent die entstehende exocyclische Doppelbindung zu der allylischen endocyclischen Doppelbindung und erhält **80** (Schema 3.12).^[36,89]

3.2.1.3 Aminoaldehyde über Reduktions-Oxidations-Sequenz

Zur Synthese von Azacyclen über die hier beschriebene Methode benötigt man Stickstoff-geschützte enantiomerenreine α -Aminoaldehyde. Diese sind aufgrund der hohen Enolisierungsneigung nur schwer racemisierungsfrei herzustellen. Daher sollte ein allgemeiner Zugang zu α -Aminoaldehyden möglichst ohne chromatographische Aufreinigung an Kieselgel auskommen, da es hier bereits zur teilweisen Racemisierung kommen kann.^[95] Dies stellt auch besondere Anforderungen an die Aminoschutzgruppe:

Sie sollte die konfigurative Stabilität an C_α unterstützen und muss sich unter Freisetzung eines Nukleophils entschützen lassen, um die Cyclisierung zu den Azacyclen einleiten zu können (siehe 3.2.3). Hierzu eignen sich am besten Carbamatschutzgruppen, dabei speziell die Fmoc- und die Phthalimid-Schutzgruppe.

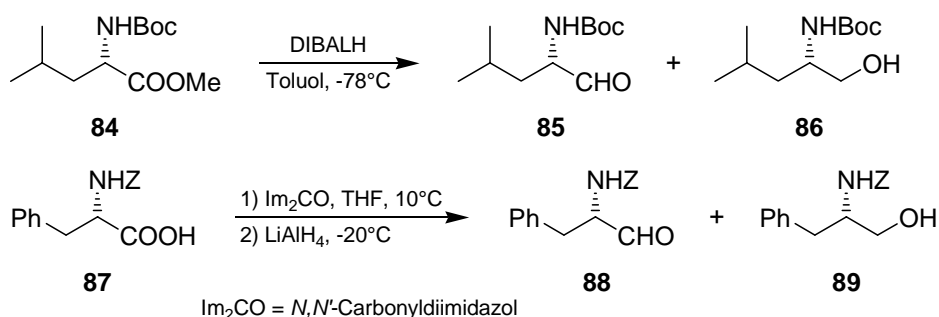
Es gibt prinzipiell zwei Möglichkeiten zu den Aminoaldehyden **82** zu kommen (Schema 3.13).



Schema 3.13 Oxidativer und reduktiver Zugang zu α -Aminoaldehyden; X = O, N.

Zum einen durch Oxidation des entsprechenden Aminoalkohols **81** und zum anderen durch selektive Reduktion einer Aminosäure oder ihrer Derivate **83** (z. B. -ester, -amid, etc.).^[96]

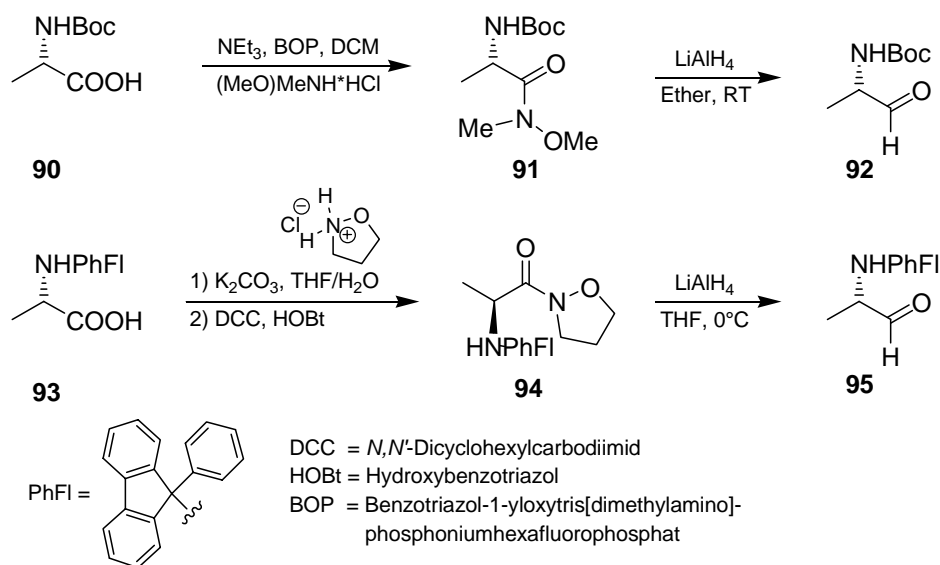
Der reduktive Zugang zu den Aldehyden erfolgt zumeist durch Reduktion der Aminosäureester (z. B. **84** in Schema 3.14) mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH).



Schema 3.14 Überreduktionen bei der Synthese von Aminoaldehyden aus Aminosäurederivaten.

Hierbei besteht allerdings die Gefahr der Überreduktion zum Aminoalkohol.^[97,98] Die gleichen Probleme treffen auf die Reduktion von Imidazoliden mit Lithiumaluminiumhydrid zu, wie am Beispiel von Phenylalanin **87** in Schema 3.14 gezeigt.^[99]

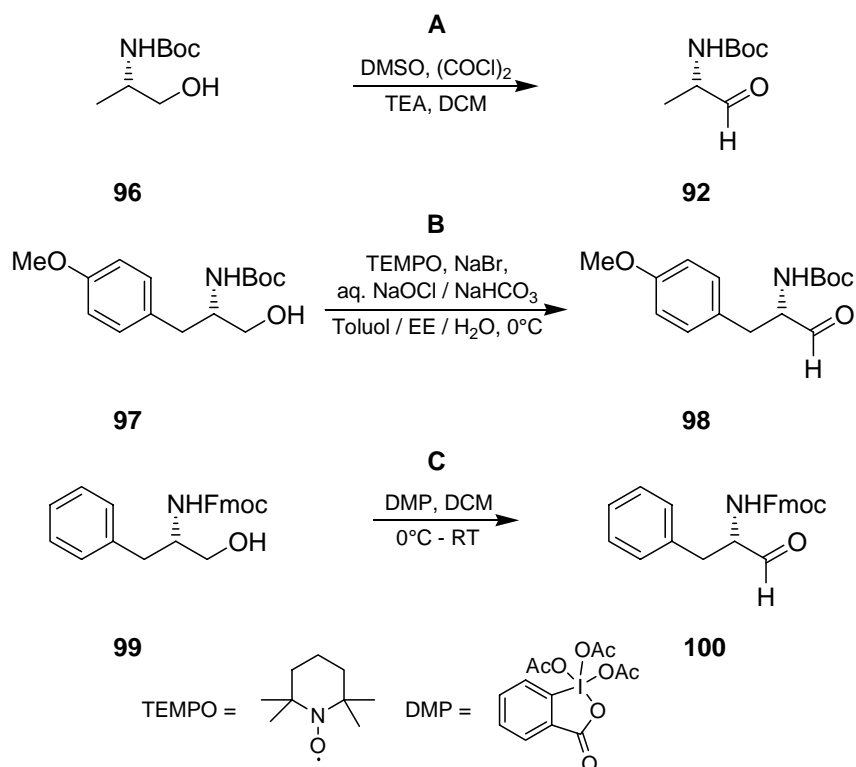
Eine effiziente Methode zur Darstellung der gewünschten Aldehyde ohne Überreduktion ist die von Fehrentz berichtete Reduktion von Weinrebamiden **91** der *N*-Boc-Aminosäuren **90** mit Lithiumaluminiumhydrid (Schema 3.15).^[100]



Schema 3.15 Aminoaldehyde ohne Überreduktion zum Aminoalkohol aus Weinrebamiden **91** und Isoxazoliden **94**.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Lubell und Rapoport bei der Reduktion der entsprechenden Isoxazolide **94** erhalten.^[101]

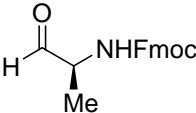
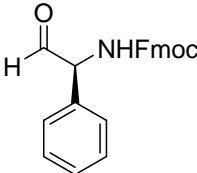
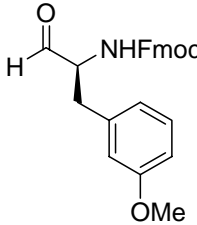
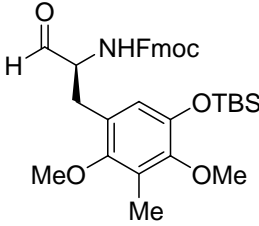
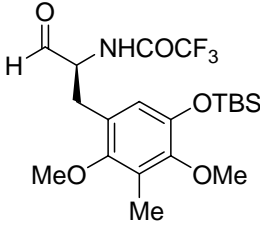
Weit häufiger wird daher der oxidative Zugang verwendet. Hier geht man von geschützten Aminoalkoholen aus, die sich leicht aus den jeweiligen Aminosäuren erhalten lassen, und erhält die Aldehyde durch selektive Oxidation. Die hier am häufigsten angewandten Methoden sind die Swern-Oxidation (**A** in Schema 3.16),^[102] sowie die Oxidation mit dem 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxyradikal (TEMPO; **B** in Schema 3.16)^[103] und dem Dess-Martin-Periodinan (DMP; **C** in Schema 3.16).^[104]



Schema 3.16 Beispiele für gebräuchliche Oxidationsmethoden zu Aminoaldehyden.

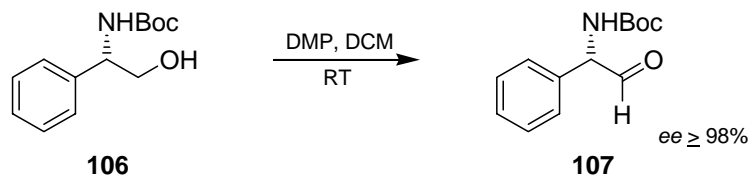
Diese Methoden wurden von Myers et al. bezüglich ihrer Ausbeuten und des Racemisierungsgrades der Aldehyde verglichen (Tabelle 3.2).^[105]

Tabelle 3.2 Vergleich gebräuchlicher Methoden zur Oxidation von Aminoalkoholen zu Aminoaldehyden.

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>101</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>102</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>103</p> </div> </div>						
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>104</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>105</p> </div> </div>						
#	Aldehyd	Alkohol	<i>ee</i> [%]			
			Swern (TEA) ^a	Swern (DIPEA) ^b	TEMPO	DMP
1	101	99	68	-	-	99
2	102	99	-	50	95	99
3	103	96	81	-	90	96
4	104	92	92	-	-	92
5	105	92	6	45	-	90

Swern-Oxidation mit *a* TEA bzw. *b* DIPEA als Base.

Die Untersuchungen zeigten, dass die Oxidation mit DMP den beiden anderen Methoden bezüglich der erhaltenen Enantiomerenreinheit der Aldehyde, überlegen war. Nur im Falle von **#4** war die Swern-Oxidation ebenbürtig. Bei einem Wechsel der Aminoschutzgruppe zum stark elektronenziehenden Trifluoracetat (**#5** in Tabelle 3.2) erhielt man bei der Swern-Oxidation je nach Base nur einen Enantiomerenüberschuss von 6 – 45%. Auch bei den stark racemisierungsgefährdeten Aldehyden **102** und **105** (**#2** und **#5**) macht sich der geringere Racemisierungsgrad gegenüber den anderen Methoden deutlich bemerkbar. Diese Ergebnisse wurden auch bei der Darstellung von *N*-Boc-Phenylglycinal **107** bestätigt (Schema 3.17).^[106]



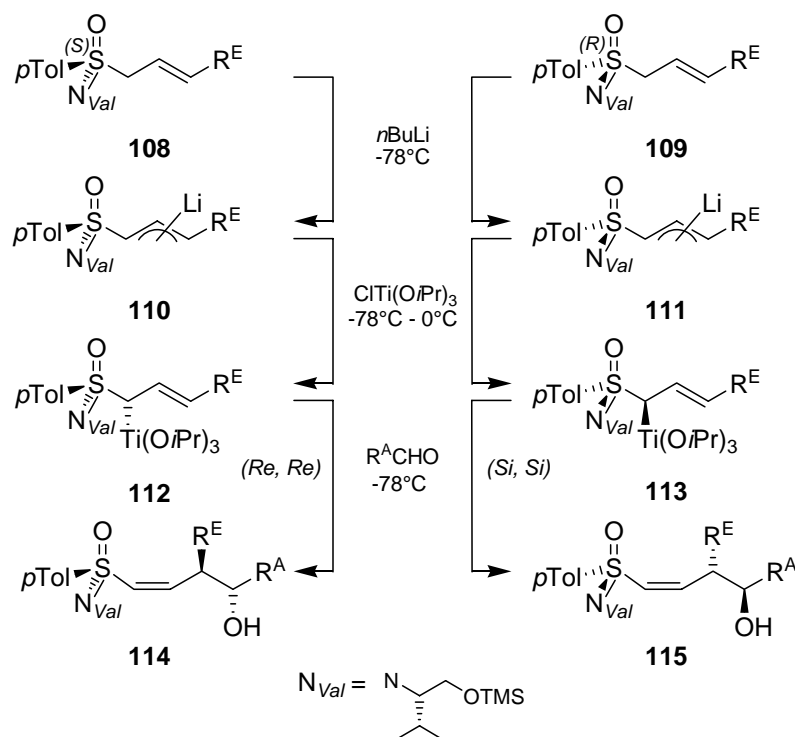
Schema 3.17 Darstellung von *N*-Boc-Phenylglycinal **107**.

Durch die *tert*-Butylcarbamat-Schutzgruppe ist die Racemisierungsneigung von **107** noch erhöht. Hier ergab die Swern-Oxidation einen Enantiomerenüberschuss von 76% gegenüber $> 98\%$ bei der Verwendung von DMP.

Die Verwendung von DMP stellt somit die am universellsten einsetzbare Methode der racemisierungsfreien Oxidation von β -Aminoalkoholen zu α -Aminoaldehyden dar.

3.2.2 γ -Hydroxyalkylierung zu Vinylsulfoximinen

Die 2-Alkenylmethylsulfoximine **108** bzw. **109** lassen sich mit *n*-Butyllithium deprotonieren, mit Chlor-*tris*(isopropoxy)titan transmetallieren und anschließend mit Aldehyden zu den 4-Hydroxyvinylsulfoximinen **114** bzw. **115** umsetzen (Schema 3.18).



Schema 3.18 Reaktionsfolge der γ -Hydroxyalkylierung; links S_S -konfigurierte und rechts R_S -konfigurierte Sulfoximine.

Bei der Deprotonierung von **108** (bzw. **109**) mit *n*-Butyllithium entsteht eine auf der Zeitskala der nachfolgenden Transmetallierung konfiguratив labile Allyllithiumspezies **110** (bzw. **111**). Das bei der Transmetallierung angreifende Titanreagenz selektiert zwischen den rasch epimerisierenden Lithiumverbindungen im Sinne einer dynamischen kinetischen Diastereomerendifferenzierung. Die Topizität des Angriffs wird durch die Absolutkonfiguration des Schwefelzentrums bestimmt. So werden S_S -konfigurierte Sulfoximine wie **110** von der *Si*-Seite angegriffen und R_S -konfigurierte wie **111** von der *Re*-Seite. Die Effizienz der Selektion wird im Diastereomerenverhältnis der auf der Zeitskala der nachfolgenden Reaktion stabilen Titanverbindung **112** (bzw. **113**) konserviert.

Die anschließende Umsetzung mit einem Aldehyd verläuft vermutlich über einen Zimmermann-Traxler-artigen Übergangszustand (Abbildung 3.5).

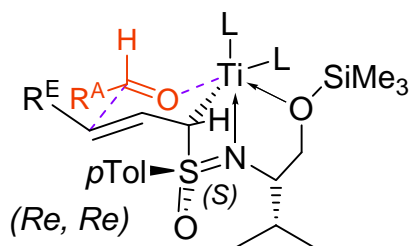
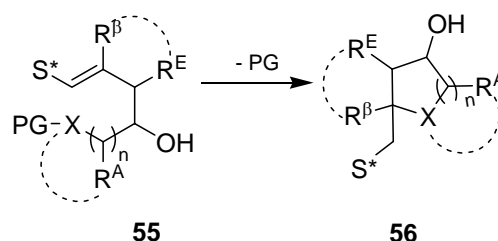


Abbildung 3.5 Vermuteter Übergangszustand der Sulfoximin-basierten γ -Hydroxyalkylierung.

Hierbei nehmen das titanierte Alkenylsulfoximin und der Aldehyd eine sesselförmige Konformation ein. Aus der in den Produkten beobachteten *Z*-Doppelbindung schließt man auf die axiale Anordnung der Sulfoximino-Gruppe. Die beobachtete Diastereoselektivität des Prozesses ist die Folge eines 1,3-Chiralitätstransfers des Titanorganyls auf die neu gebildeten Stereozentren. Die absolute Topizität des Angriffs der beiden reaktiven Enden aufeinander ist im Falle der S_S -konfigurierten Sulfoximine *Re, Re* (*lk*-Prozess), unabhängig von der Art des eingesetzten Aldehyds. Die stereochemischen Präferenzen α -chiraler Aldehyde (*Cram*-Selektivität) werden vollständig überkompensiert.^[36,89,107] Es handelt sich hierbei also um eine vollständig reagenzkontrollierte Reaktion.

3.2.3 Cyclisierung der Vinylsulfoximine zu Heterocyclen

Die so erhaltenen 4-Hydroxyvinylsulfoximine besitzen eine akzeptor-substituierte Doppelbindung und sind so in der Lage als Michael-Akzeptoren zu fungieren. Verwendet man in der γ -Hydroxyalkylierung α - oder β -funktionalisierte Aldehyde, deren geschützte funktionelle Gruppen bei der Entschützung als Nukleophil agieren können, erhält man durch intramolekulare Michael-Addition Heterocyclen **56** (Schema 3.19).



Schema 3.19 Cyclisierung von Vinylsulfoximinen **55** zu Heterocyclen **56**; X = N, O.

Dabei kann die Cyclisierung für S_S -konfigurierte Sulfoximine über die beiden in Abbildung 3.6 skizzierten Übergangszustände verlaufen. [37,107]

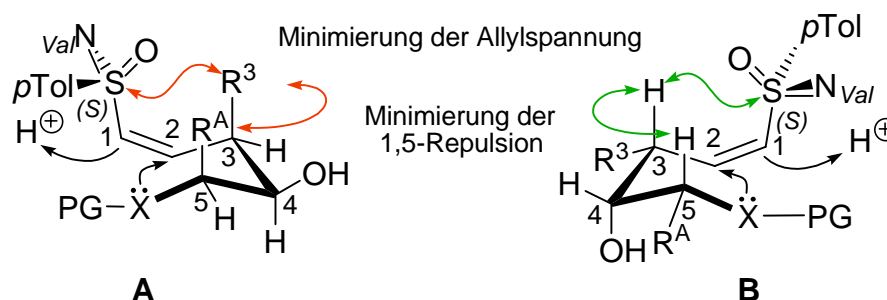
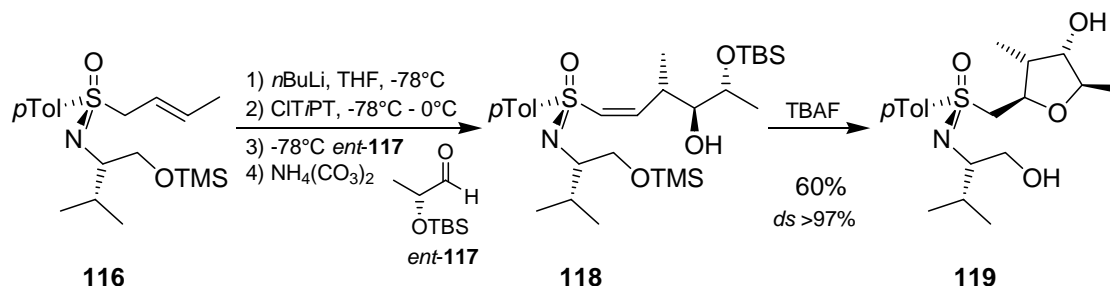


Abbildung 3.6 Übergangszustand der Cyclisierung zum Heteroring; X = O, N; $R^3 = \text{CH}_3, \text{H}$.

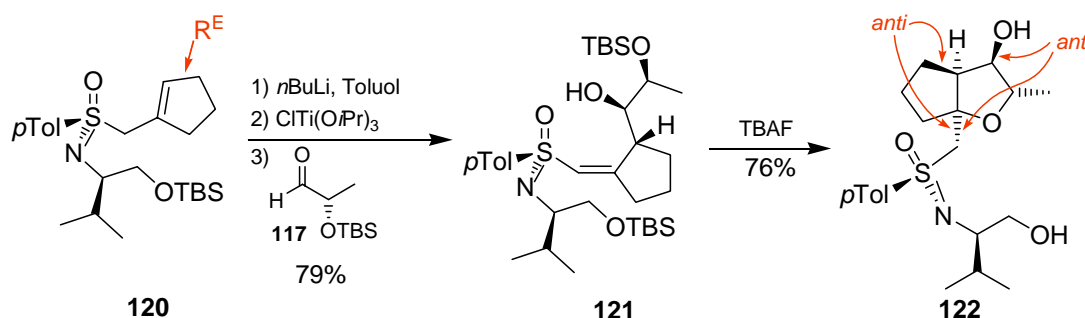
Bei der Betrachtung fällt auf, dass der Substituent R^3 eine wichtige Rolle bei der Unterscheidung der Übergangszustände spielt. Für $R^3 = \text{CH}_3$ ist Übergangszustand **B** aufgrund minimierter 1,5-Repulsionen und der geringeren Allylspannung bevorzugt. Diese Bevorzugung entfällt jedoch, wenn der Substituent an C-3 fehlt ($R^3 = \text{H}$), so dass die Cyclisierung dann auch über **A** verlaufen kann. Da außer Allylsulfoximin alle anderen, speziell die cyclischen Alkenylmethylsulfoximine einen Substituenten $R^3 \neq \text{H}$ tragen, erhält man die Hetero(poly)cyclen in ausgezeichneten Diastereoselektivitäten von zumeist $\geq 95\%$.

H. Weinberger nutzte dies zunächst bei der Synthese hochsubstituierter Tetrahydrofurane aus (Schema 3.20). [94,107]



Schema 3.20 Hochsubstituierte Tetrahydrofurane aus Vinylsulfoximinen.

So setzte er das Crotylsulfoximin **116** mit *O*-TBS-Lactaldehyd *ent*-**117** in THF zum Vinylsulfoximin **118** um. Nach Fluorid-induzierter Desilylierung erhielt man durch intramolekularen Angriff des freigesetzten Sauerstoffnukleophils das Tetrahydrofuran **119** in ausgezeichneten Diastereoselektivitäten. Auf diesem Weg lassen sich auch Oxabicyclen, wie zum Beispiel **122** in Schema 3.21, durch Verwendung eines cyclischen Alkenylsulfoximins darstellen.^[89]

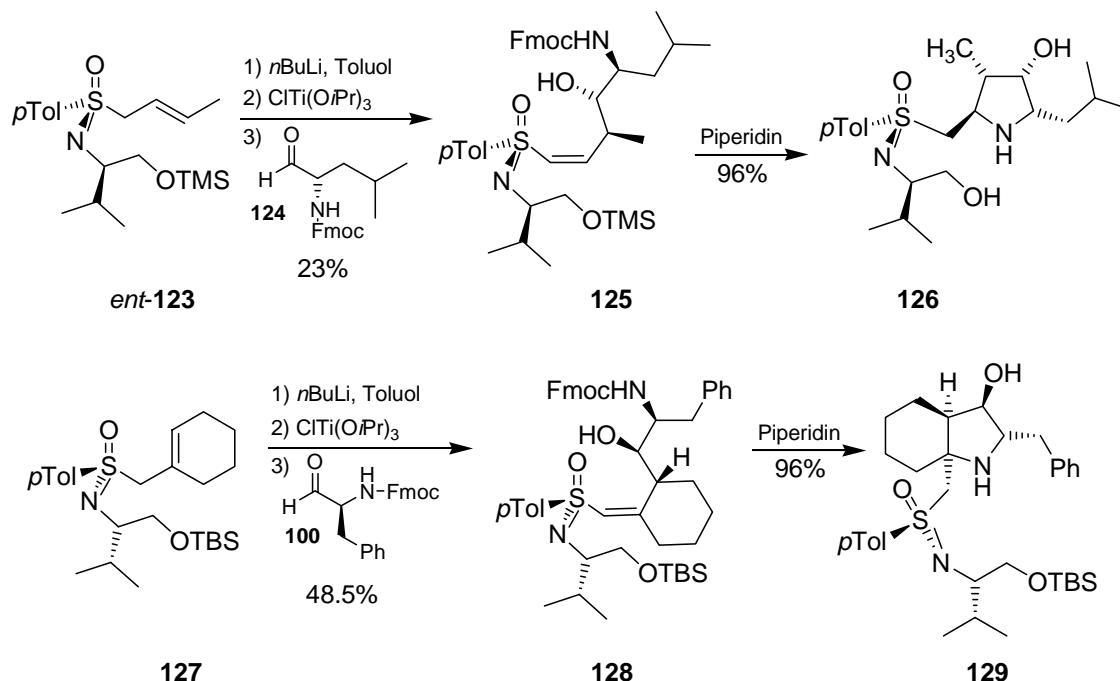


Schema 3.21 Darstellung von Oxabicyclen und stereochemische Konsequenzen.

Die relative Konfiguration des chiralen Auxiliars zur Hydroxygruppe ist *anti*, ebenso wie zum Rest R^E (Schema 3.21). Dies entspricht bei Bicyclen einer *cis*-Verknüpfung der beiden Ringe. Die absolute Konfiguration dieser Zentren ergibt sich aus der absoluten Konfiguration des Sulfoximinauxiliars als Konsequenz der geschilderten Reaktionsmechanismen (siehe Schema 3.18, S. 39, Abbildung 3.5, S. 40 und Abbildung 3.6, S. 41) und ist somit durch Verwendung des entsprechend konfigurierten Auxiliars frei wählbar. Da die Reaktionen vollständig reagenzkontrolliert verlaufen, ist auch die absolute Konfiguration des durch den chiralen Aldehyd eingeführten Stereozentrums frei wählbar.

Diese Ergebnisse versuchte T. Heinrich auf die Synthese von Azacyclen anzuwenden, erhielt allerdings bei der Synthese in THF nur sehr schlechte

Ausbeuten. Erst durch den Wechsel zu dem unpolareren und stärker das Titanosulfoximin aggregierenden Toluol erhielt er in guten Ausbeuten hochsubstituierte Pyrrolidine, wie **126** in Schema 3.22.^[37,108]

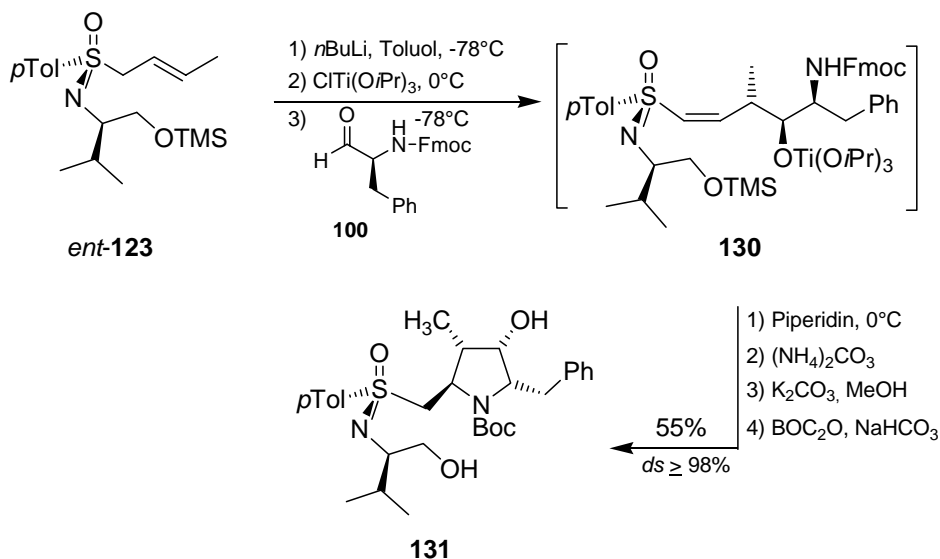


Schema 3.22 Synthese von Pyrrolidinen und Azabicyclen.

Auch hier ließen sich durch die Verwendung cyclischer Alkenylsulfoximine Azabicyclen erhalten (**129** in Schema 3.22).^[91,108]

3.2.4 'One-pot'-Synthese von Aza(poly)cyclen

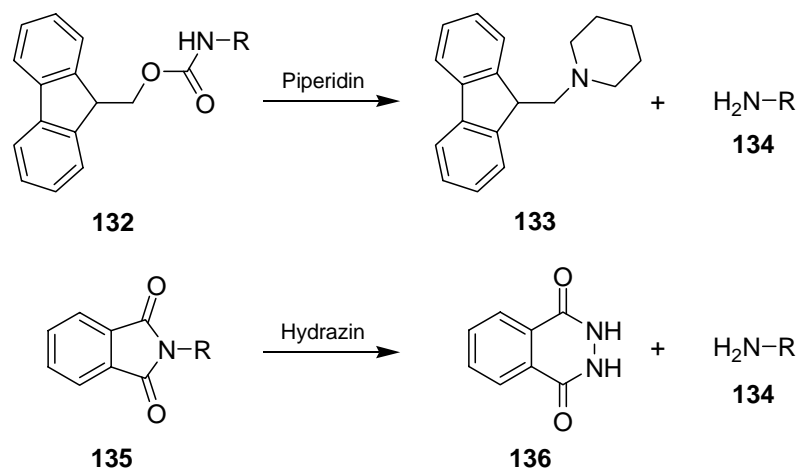
T. Heinrich konnte in seiner Dissertation zeigen, dass es zur Darstellung von Azacyclen nicht notwendig ist, die bei der γ -Hydroxyalkylierung entstehenden Vinylsulfoximine vor der Cyclisierung zu isolieren und aufzureinigen. Nach der γ -Hydroxyalkylierung von Crotylsulfoximin *ent*-**123** mit dem Fmoc-geschützten Aldehyd **100** entschützte er das entstandene Vinylsulfoximin **130** durch Zugabe von Piperidin zu der kalten Reaktionslösung (Schema 3.23).



Schema 3.23 'One-pot'-Synthese zum Pyrrolidin **131**.

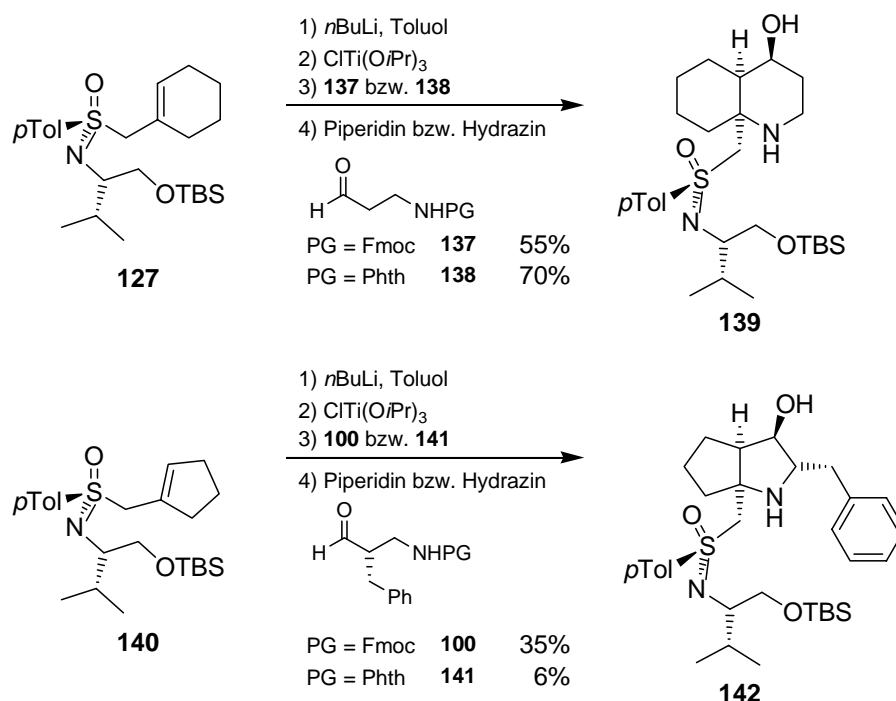
Nach langsamen Erwärmen und Aufarbeitung ließ sich das Pyrrolidin **131** in guter Ausbeute und ausgezeichneter Diastereoselektivität isolieren. Auch die 'One-pot'-Synthese verläuft zu stereochemisch einheitlichen Produkten, und ließ sich auf verschiedene Aza(poly)cyclen anwenden. Die einfache Reaktionsführung in Verbindung mit guten Ausbeuten und der Einsparung eines Aufreinigungsschrittes machen die 'One-pot'-Synthese zum Standardverfahren zur Synthese der Aza(poly)cyclen.

Eine kleine Schwierigkeit ergab sich durch die Verwendung der Fmoc-Schutzgruppe. Zum einen entsteht bei der Abspaltung mit Piperidin das voluminöse Piperidin-Dibenzofulven-Addukt **133** (Schema 3.24). Dieses lässt sich durch Rekristallisation aus Methanol zwar teilweise entfernen, die verbleibenden Reste sind aber oft schwer vom polaren Produkt zu trennen. Zum anderen erfordert die 'One-pot'-Variante zur Entfernung der niedervalenten Titan-Verbindungen die Aufarbeitung mit gesättigter Ammoniumcarbonat-Lösung. Zusammen mit dem überschüssigen Piperidin ergeben sich so schlecht abzutrennende gallertartige Niederschläge.



Schema 3.24 Für Aminoaldehyde geeignete Schutzgruppen und deren Spaltungsprodukte.

M. Stahl und R. Unckell untersuchten daher den Einsatz von Phthalimid als alternative Aminoschutzgruppe.^[109,110] Deren Vorteil liegt vor allem in der vereinfachten Aufarbeitung. Sie lässt sich durch Zugabe wässriger Hydrazinlösung unter Ausbildung des Phthalhydrazids **136** abspalten. Dieses komplexiert die Titanverbindungen und fällt aus der Reaktionslösung aus, so dass nur eine Filtration zur Aufarbeitung nötig ist.



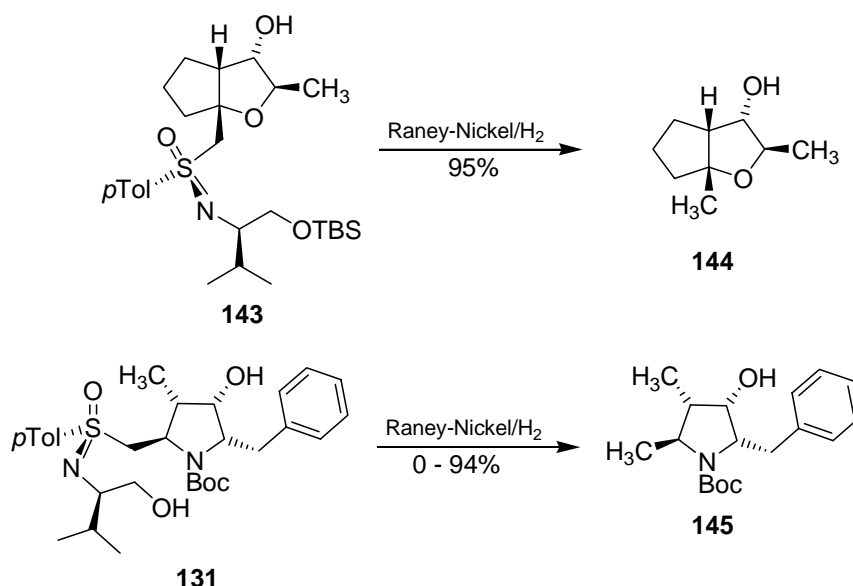
Schema 3.25 Synthese von Azacyclen mit Fmoc- und Phthalimid-geschützten Aldehyden.

M. Stahl und R. Unckell konnten zeigen, dass auch bei Verwendung dieser Schutzgruppe die entsprechenden Bicyclen diastereomerenrein erhalten wurden, allerdings mit sehr unterschiedlichen Ausbeuten. Während R. Unckell die Synthese von **139** aus dem Phthalimid-geschützten Aminopropanal **138** in guten 68% (statt 55% aus Fmoc-Aminopropanal **137**) gelang,^[110] erhielt M. Stahl **142** aus **141** nur in unbefriedigenden 6% (statt 35% aus **100**) Ausbeute.^[109]

3.2.5 Entfernung des chiralen Auxiliars

Ein entscheidender Aspekt einer Auxiliar-basierten Synthese ist die Möglichkeit der milden und selektiven Entfernung des Auxiliars nach der Reaktion. Es sind verschiedene Möglichkeiten zur Entfernung schwefelhaltiger funktioneller Gruppen bekannt.

Eine verbreitete Methode zur reduktiven Desulfurierung unter Bildung einer C-H-Bindung ist die Umsetzung mit Raney-Nickel unter Wasserstoffatmosphäre. Auch das Sulfoximinauxiliar lässt sich mit Raney-Nickel entfernen, allerdings mit unterschiedlichem Erfolg (Schema 3.26).



Schema 3.26 Desulfurierung mit Raney-Nickel.

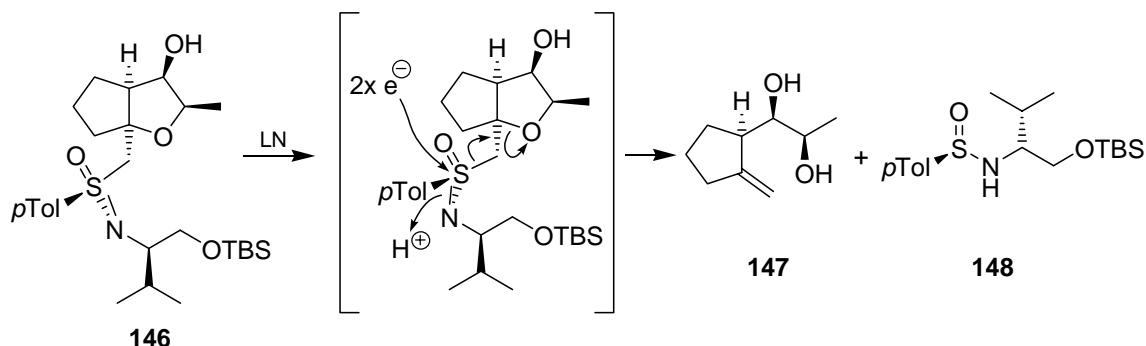
In einigen Fällen, wie bei **143**, ließ sich das Auxiliar in sehr guten Ausbeuten entfernen, in anderen, wie bei **131**, gelang dies entweder gar nicht, oder nur mit sehr schlechten Ausbeuten.^[91,108,111] Ein großes Problem bei dieser Methode

scheint die Adsorption der vor allem bei den Azacyclen sehr polaren Produkte an den Nickel-Schwamm zu sein. Daher wurde nach Alternativen zur Desulfurierung gesucht.

Die meisten anderen Methoden beruhen auf einem Ein-Elektronen-Transfer (Single Electron Transfer; SET) in das σ^* -Orbital der C-S-Bindung, wodurch der Schwefel reduziert und die Bindung zu dem Bindungspartner, der als stärkere Lewis-Säure wirkt, gelöst wird. Hier werden nur jene Methoden vorgestellt, die auch eine Entfernung des Sulfoximinauxiliars ermöglichen.

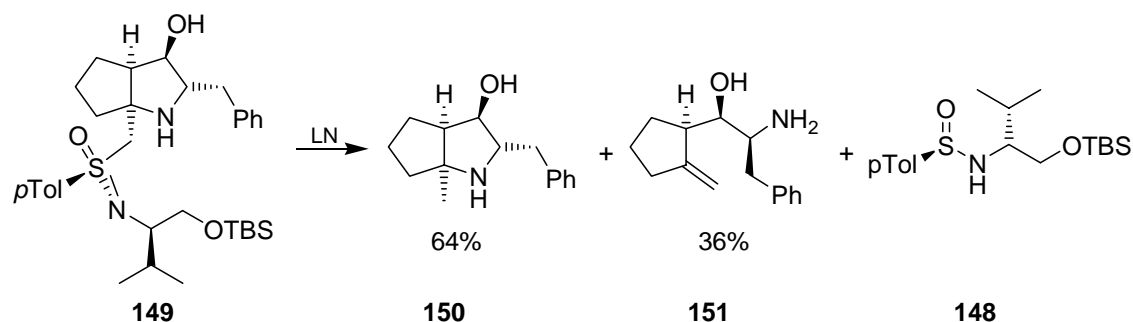
Eine Möglichkeit ist die Verwendung von Lithiumnaphthalenid (LN). Sie wurde erfolgreich zur Darstellung von Allylkoholen aus Epoxysulfonen angewendet.^[112]

Die Anwendung auf die Entfernung des Sulfoximinauxiliars war zuerst nur bedingt erfolgreich. Das Auxiliar konnte bei **146** zwar entfernt werden, man erhielt aber statt des erwarteten Oxabicyclus durch β -Eliminierung das Olefin **147** (Schema 3.27).^[111]



Schema 3.27 β -Eliminierung bei der Desulfurierung von 2-Oxabicyclen mit Lithiumnaphthalenid.

Das ebenfalls entstehende Sulfinamid **148** wird unter vollständiger Retention der Konfiguration erhalten und lässt sich nach Desilylierung wieder zur Synthese des cyclischen Sulfonimides *ent-57* einsetzen (vergl. Schema 3.10, S. 31). Da die β -Eliminierung durch die gute Abgangsgruppenqualität des Alkoxids begünstigt wird, hoffte man, bedingt durch die schlechtere Austrittstendenz des Amins, mit LN 2-Azabicyclen erfolgreich desulfurieren zu können (Schema 3.28).

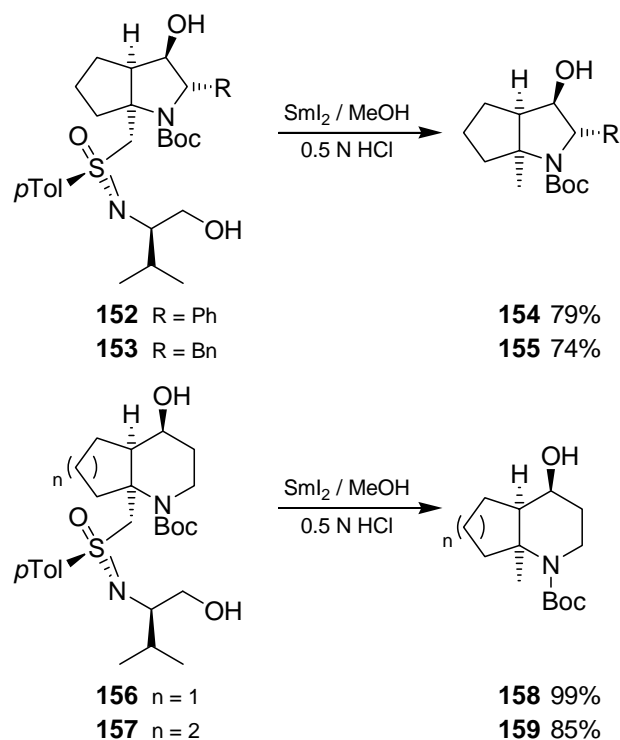


Schema 3.28 Abspaltung des chiralen Auxiliars von 2-Azabicyclen mit LN.

Entsprechend dieser Tendenz konnte hier der desulfurierte Azabicyclus **150** erhalten werden, allerdings entstand ebenso das ringgeöffnete Olefin **151**.

Als weiteres SET-Reagenz wurde Samariumdiodid erprobt, dass seit seiner Einführung durch Kagan^[113,114] in einer Vielzahl von Reaktionen eingesetzt wird, bei denen unter milden Bedingungen Radikale erzeugt werden sollen.^[115-117] So konnten mehrere Arbeitsgruppen Samariumdiodid zur reduktiven Entfernung von Phenylsulfonen anwenden.^[118-121] Als Aza-Analoga der Sulfone sollten sich auch Sulfoximine so desulfurieren lassen, was B. Junker dann auch zeigen konnte.^[91] Hierzu waren allerdings einige Modifikationen nötig.

Zur Vermeidung der Olefinbildung verzichtete er auf die Zugabe anionenstabilisierender Additive wie HMPA, die sonst zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit zugesetzt werden. Es stellte sich heraus, dass es notwendig ist, die Silylschutzgruppe im Auxiliar zu entfernen, da durch Bildung eines Chelatkomplexes des Samariums mit der Hydroxyfunktion in der Seitenkette und dem Sulfoximin-Sauerstoff die Reaktion stark beschleunigt wird.^[122] Desweiteren erwies es sich als sinnvoll, den Ringstickstoff als *tert*-Butylcarbammat (Boc) zu schützen. Obwohl diese elektronenziehende Schutzgruppe die Austrittstendenz des Amins erhöhen kann, verhindert dies bei der sauren Aufarbeitung eine vollständige Ringöffnung durch Protonierung des Amins.^[91] Mit diesen Modifikation konnten nun verschiedene Azabicyclen in sehr guten Ausbeute desulfuriert werden (Schema 3.29).



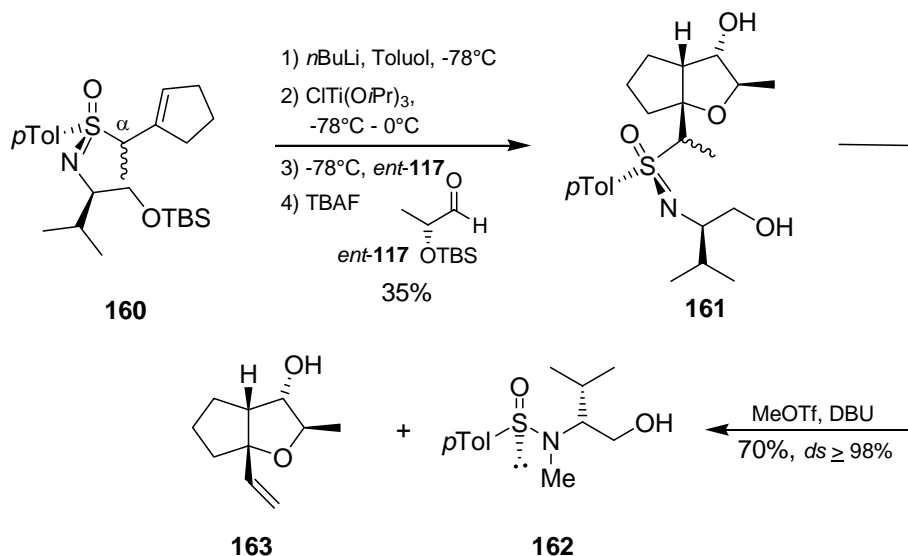
Schema 3.29 Beispiele für die Desulfurierung azabicyclischer Sulfoximine mit Samariumdiodid.

Ihre universelle Anwendbarkeit machte diese Methode zur Standardmethode zur Desulfurierung der Azacyclen.

Alle bisherigen Methoden spalteten das Auxiliar unter Zurücklassung einer Methylgruppe ab, was eine gewisse Einschränkung bezüglich der weiteren Funktionalisierung bedeutet. Daher suchte man nach Methoden der funktionalisierenden Desulfurierung.

M. Gerlach synthetisierte ausgehend von dem Epimerengemisch der α -methylierten[†] Cyclopentenylmethylsulfoximine **160** die Oxabicyclen **161** (Schema 3.30).

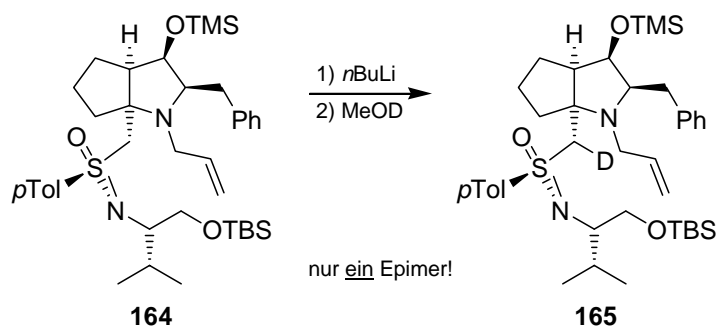
[†] Das α bezieht sich auf das dem Schwefelzentrum benachbarte Kohlenstoffatom. Diese Position wird auch im weiteren Verlauf der Arbeit als α -Position bezeichnet.



Schema 3.30 Funktionalisierende Desulfurierung mittels α -methylierter Oxabicyclen **161**.

Diese lassen sich mit Methyltriflat *N*-methylieren, was die Abgangsgruppenqualität des Sulfoximins erhöht. Nach Deprotonierung der α -Methylgruppe erhielt er neben dem Sulfinamid **162** den vinylfunktionalisierten Oxabicyclus **163** in sehr guten Ausbeuten.^[89] Der Versuch die Methode auf die Azacyclen zu übertragen scheiterte aber, da es nicht gelang, das methylierte Sulfoximin **160** mit einem Aminoaldehyd zum Bicyclus umzusetzen.^[123]

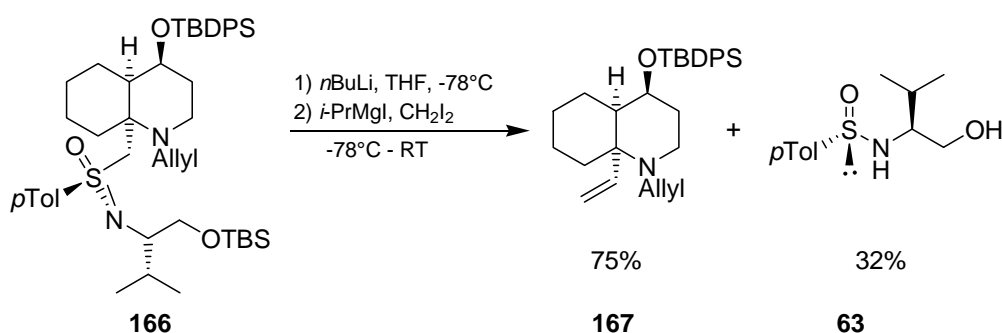
Daraufhin versuchte man, nach Synthese der Azabicyclen die α -Position durch Deprotonierung und anschließender Reaktion mit einem Elektrophil zu funktionalisieren. In diesen vorangegangenen eigenen Studien stellte sich heraus, dass nur das kleinste unter den Elektrophilen, das Deuteron, in der Lage war, von dem Anion angegriffen zu werden (Schema 3.31).



Schema 3.31 Versuche zur Funktionalisierung der α -Position.

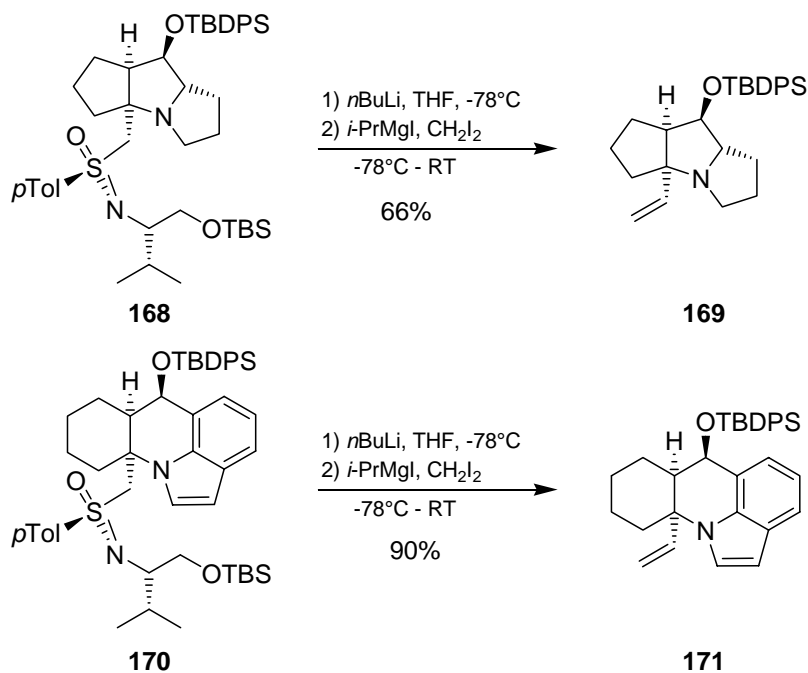
Interessant war hierbei, dass man bei Deprotonierung und anschließender Aufarbeitung der Reaktion mit MeOD ausschließlich ein Epimer der deuterierten Verbindung **165** erhielt.^[123] Eine Funktionalisierung auf diesem Weg ist aber offenbar nicht möglich.

Daraus ergab sich die Notwendigkeit zur Entwicklung einer anderen Methode der funktionalisierenden Desulfurierung die parallel zu dieser Arbeit von P. Bühle erarbeitet wurde (Schema 3.32).



Schema 3.32 Funktionalisierende Desulfurierung mittels Carbenoiden; TBDPS: *t*-Butyldiphenylsilyl.

Er deprotonierte den geschützten Azabicyclus **166** mit *n*-Butyllithium in der α -Position und tropfte dieses Anion bei tiefer Temperatur auf eine aus *i*-Propylmagnesiumiodid und Diiodmethan bereitete Carbenoid-Spezies. Nach langsamen Erwärmen der Reaktion über mehrere Stunden ließen sich der desulfurierte vinylfunktionalisierte Azabicyclus **167** und das Sulfinamid **63** erhalten. Diese Methode ließ sich von ihm auch auf diverse andere Azacyclen übertragen.



Schema 3.33 Desulfurierter Azatricycclus **169** und Azaquadricycclus **171**.

Unter anderem konnten auch die beiden in Schema 3.33 gezeigten Azacyclen **169** und **171** erhalten werden, deren Vorläufer **168** und **170** mit den bislang gängigen Methoden (SmI_2 , LN) nicht desulfuriert werden konnten.

Die Hetero(poly)cyclensynthese nach Reggelin stellt durch ihre exzellente Kontrolle der eingeführten Stereozentren und der großen konstitutionellen Breite eine wertvolle Methode der Auxiliar-gestützten Synthese dieser Verbindungsklasse dar.

4 Studien zur polymergeträgerten Synthese von Azacyclen

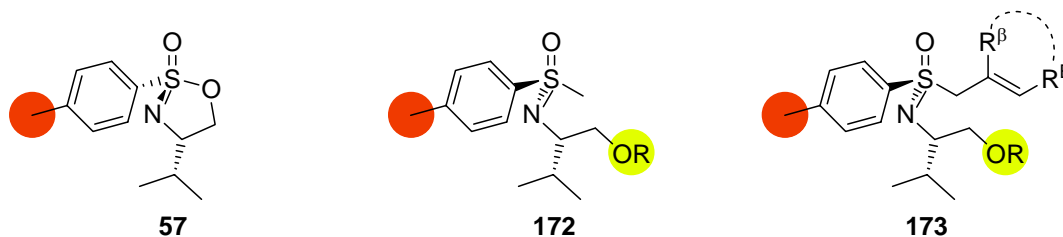
4.1 Auswahl der Polymere

Aus den in Kapitel 3.1.2 (S. 16) beschriebenen löslichen Polymeren erschienen aufgrund ihres bisherigen Nutzungsprofils (bereits bekannte Synthesen kleiner Moleküle, siehe 3.1.5) nicht quervernetztes Polystyrol (NCPS) und MeOPEG am geeignetsten. Speziell bei diesem Polymer waren schon relativ viele unterschiedliche Synthesen bekannt, Routineanalytikmethoden wie NMR lassen sich problemlos anwenden und es gab bereits Erfahrungen in der Arbeitsgruppe. Ein weiterer Vorteil im Hinblick auf die geplante Synthese potentieller Peptidmimetika ist die Wasserlöslichkeit von MeOPEG, die Biotests ohne Abspaltung vom Polymer erlaubt.

Diesen Vorteil besitzt NCPS nicht, aber diese Polymer besitzt ein speziell auch für Tieftemperaturreaktionen günstiges Löslichkeitsprofil. Durch die Wasserunlöslichkeit lassen sich polare Reagenzien und Nebenprodukte durch wässrige Extraktion entfernen.

4.2 Mögliche Anbindungspunkte

Nach der Auswahl der Polymere stellt sich als nächstes die Frage der Anbindung des Polymers an das Ausgangsmolekül. Diese ist, unter Einbeziehung des Syntheseweges zu den Azacyclen, an mehreren Stellen möglich (Schema 4.1).



Schema 4.1 Mögliche Anknüpfungspunkte zur Anbindung an das Polymer bei verschiedenen Funktionalisierungsstufen. R = PG, H.

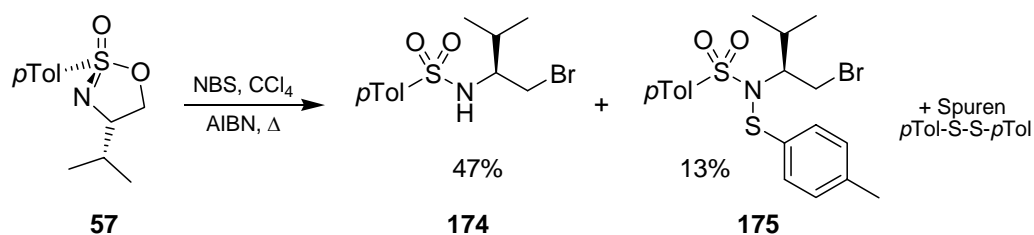
Eine Funktionalisierung auf einer früheren Stufe als **57** erscheint nicht sinnvoll, da dies wahrscheinlich eine Veränderung des empfindlichen dynamischen Gleichgewichtes bei der Synthese von **57** bedeuten würde (zur Synthese von **57** und der beteiligten Gleichgewichte siehe Schema 3.10, S. 20) und daraus folgend die erneute Optimierung einer gut ausgearbeiteten Synthese nach sich ziehen würde.

Auf der Stufe des Sulfonimidats **57** sollte sich ein Anbindungspunkt durch Funktionalisierung der *p*-Tolylgruppe realisieren lassen (rot in Schema 4.1). Dieser hätte den Vorteil, dass bei einer eventuellen Synthese von Substanzbibliotheken bereits die Darstellung der 2-Alkenylmethylsulfoximine **173** durch Öffnung von **57** als diversitätsbildender Schritt am Polymer durchgeführt werden könnte.

Die zweite Möglichkeit ist die Anbindung über die bereits in **172** und **173** vorhandene Hydroxygruppe (gelb in Schema 4.1). Dieser Weg sollte einfach zu realisieren sein, hat aber den Nachteil, dass das Polymer näher an das reaktive Zentrum angebunden wird, da die Hydroxyfunktion vermutlich im Übergangszustand an das Titan koordiniert ist (vergl. Abbildung 3.5, S.40). Daher wurde die Anbindung über die *p*-Tolylgruppe als am geeignetsten erachtet.

Die einfachste Möglichkeit der Funktionalisierung sollte die Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Benzylstellung sein. Dazu löste man **57** in Tetrachlorkohlenstoff, versetzte mit einem Äquivalent NBS und etwas Azo-bis(*iso*-butyronitril) (AIBN) und erhitzte zwei Stunden zum Rückfluss. Nach

Flashchromatographie erhielt man zwei neue Verbindungen, die allerdings nicht dem erwarteten Produkt entsprachen (Schema 4.2).



Schema 4.2 Versuch zur Bromierung der *p*-Tolylgruppe von **57** mit NBS.

Man erhielt das bromierte Sulfonamid **174** als Hauptprodukt in 47% Ausbeute sowie das zusätzlich *N*-*p*-Tolylthio-substituierte Sulfonamid **175** in 13% Ausbeute (bezogen auf ein Äquivalent **57**). Beide Verbindungen sind durch NMR-, Massenspektren sowie Elementaranalysen charakterisiert. Von **175** konnte zusätzlich eine Röntgenstruktur angefertigt werden (Abbildung 4.1).

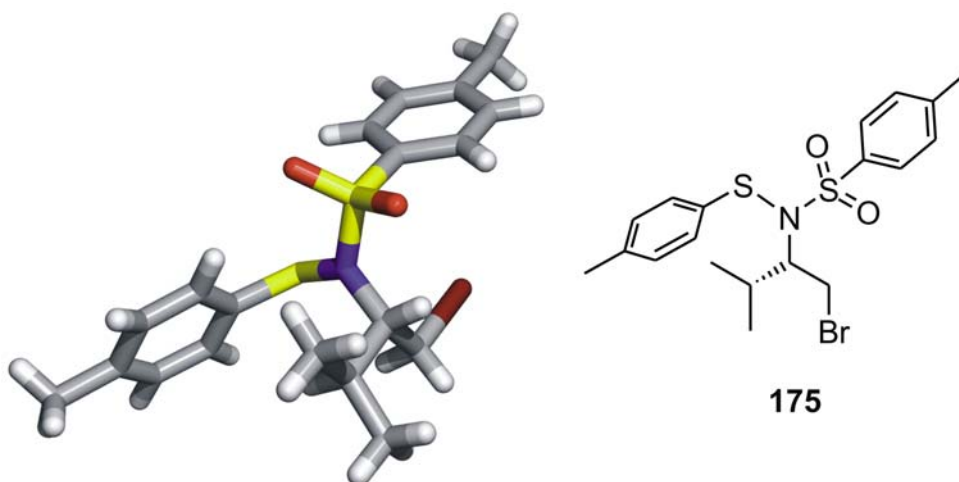
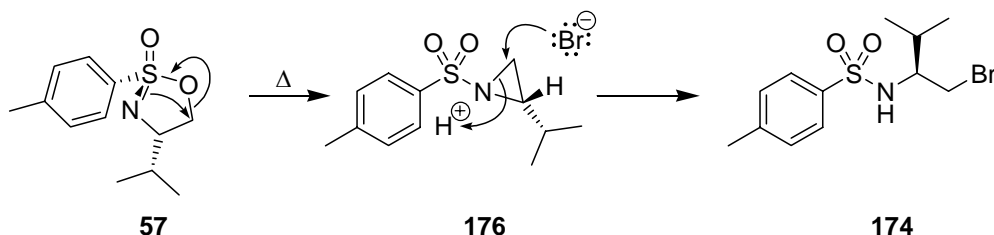


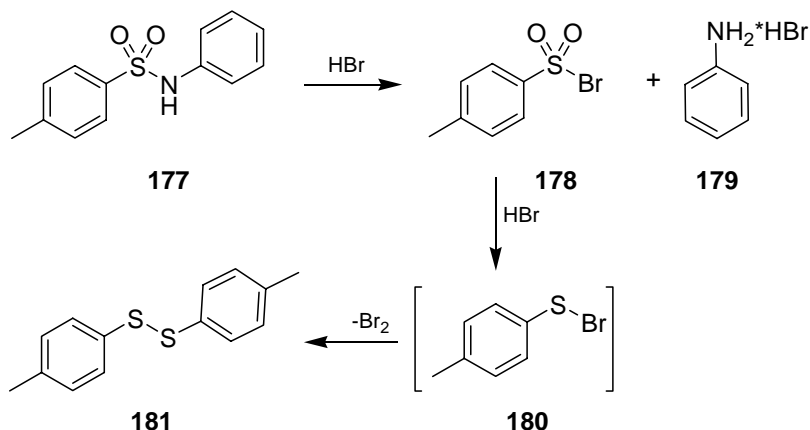
Abbildung 4.1 Röntgenstruktur von **175**.

Die Bildung von **174** lässt sich leicht erklären, da bekannt ist, dass **57** bei Erhitzen oder langer Lagerung bei Raumtemperatur in das Aziridin **176** umlagert (Schema 4.3).



Schema 4.3 Bildung des Brom-Sulfonamids **174** über das Aziridin **176**.

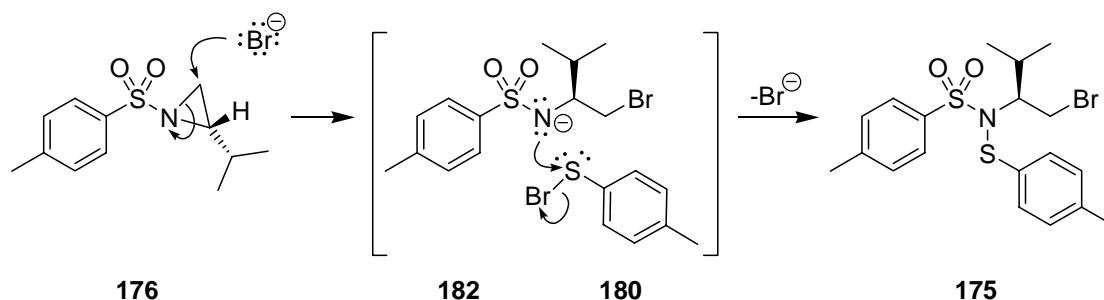
Dieses kann dann von einem Bromid zu **174** geöffnet werden. Erstaunlich war sowohl die Bildung von **175**, als auch die von Di-*p*-Tolyldisulfid, das als Nebenprodukt in Spuren isoliert wurde, da hierzu offensichtlich die Reduktion des Sulfonimidat-Schwefels von S^{VI} auf S^{II} nötig war. Eine mögliche Erklärung liefert eine literaturbekannte Methode zur Spaltung von Sulfonamiden **177** mit 48%iger HBr und Phenol in das Amin und Di-*p*-Tolyldisulfid **181** (Schema 4.4).^[124]



Schema 4.4 Spaltung von Sulfonamiden mit HBr und Phenol.

Die Autoren vermuteten, dass zuerst das Sulfonamid **177** in das Aminhydrobromid **179** und Sulfonylbromid **178** gespalten wurde, welches dann mit weiterem HBr zum Disulfid **181** reduziert wurde.^[125] Das Phenol diente zum Abfangen des dabei entstehenden Broms, so dass die Amine unbromiert isoliert werden konnten.

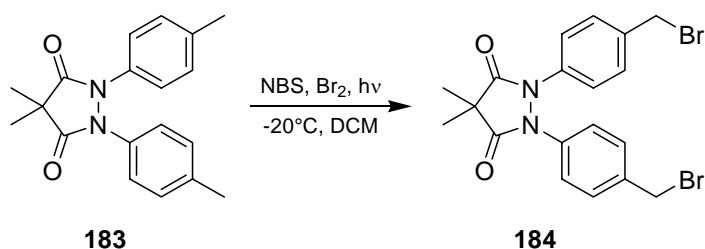
Insofern könnte **175** aus dem Aziridin **176**, das mit dem Sulfonylbromid **180** geöffnet wurde, entstanden sein (Schema 4.5).



Schema 4.5 Mutmaßlicher Mechanismus der Bildung des *N*-*p*-Tolylthio-substituierten Sulfonamids **175** aus dem Aziridin **176**.

Allerdings bleibt unklar, woher in der Reaktion die zur Reduktion des Sulfoximins notwendige HBr kommt. Da das Problem keine weitere Bedeutung für weitere Versuche hatte, wurden keine weiteren Anstrengungen zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus unternommen.

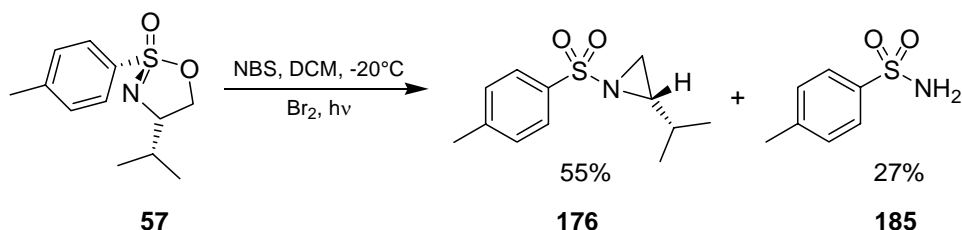
Um die Bildung des Aziridins **176** zu unterdrücken, wollte man eine Bromierung bei niedrigerer Temperatur durchführen. Das ist mit dem bisher als Radikalstarter verwendeten AIBN nicht möglich, da man die Reaktion deutlich unter dessen Zersetzungstemperatur durchführen müsste. Eine andere Methode zur benzyliischen Bromierung verwendeten Grützmacher et al. bei der Synthesen von Diaza-cyclophanen (Schema 4.6).^[126]



Schema 4.6 Bromierung mit NBS bei tiefer Temperatur.

Als Bromierungsreagenz kam ebenfalls NBS zum Einsatz. Sie bromierten das Pyrazolidinon **183** bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, weshalb als Radikalstarter etwas Brom zugesetzt und dann mit einer 500W-Photolampe bestrahlt wurde.

In Anlehnung an diese Synthese führte man die Reaktion in einem Rohr, in das eine Photolampe eingeführt werden konnte, bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch (Schema 4.7).

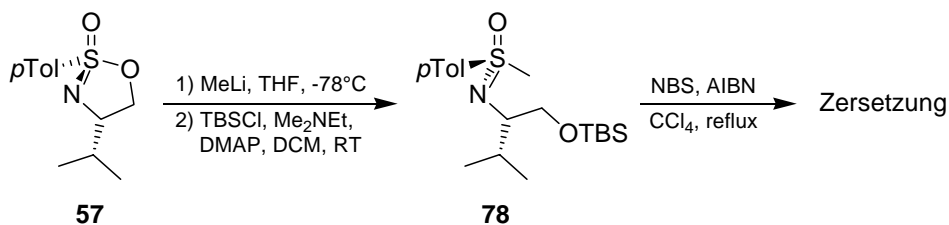


Schema 4.7 Versuch zum Bromierung der *p*-Tolylgruppe von **57** bei -20°C .

Zusätzlich wurde, um die Bildung höher bromierter Verbindungen zu vermeiden, mit einem Unterschuss (0.8 Äq.) NBS und apparaturbedingt in relativ hoher Verdünnung (46 ml/mmol DCM) gearbeitet. Nach 30 Minuten Bestrahlung von **57** ließ man auf Raumtemperatur erwärmen, und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Anschließend entfernte man das Succinimid durch wiederholtes Aufnehmen in Tetrachlorkohlenstoff und Abfiltrieren des ausgefallenen Feststoffes. Auch hier konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden, und man erhielt zu 55% das Aziridin **176** und zu 27% das *p*-Toluolsulfonamid **185**. Trotz des offensichtlichen Verbrauchs von NBS konnten keine bromierten Produkte isoliert werden.

Augenscheinlich ist die Reaktivität der Sulfonimidatgruppe gegenüber Bromatomen viel größer als die der benzyllischen Methylgruppe im *p*-Tolylteil. Vermutlich wird das stabile Sulfonamid **185** durch weitere Zersetzung des Aziridins unter Beteiligung von NBS gebildet.

Aufgrund der hohen Neigung von **57** das Aziridin **176** sowohl thermisch, als auch lichtinduziert zu bilden wurde **57** zuerst zum Methylsulfoximin **78** umgesetzt (Schema 4.8).



Schema 4.8 Bildung und Versuch der Bromierung von Methylsulfoximin **78**.

Dessen Bromierung mit NBS ergab jedoch ein nicht trennbares Gemisch einer Vielzahl von Verbindungen. Daraufhin wurden die Untersuchungen zur Funktionalisierung der *p*-Tolylgruppe verworfen.

Aufgrund dieser Probleme bei der Funktionalisierung der *p*-Methylgruppe (rote Position in Schema 4.1, S. 54) wurde die alternative Anbindung über die Hydroxyfunktion (gelbe Position in Schema 4.1, S. 54) untersucht, was ohne weitere Funktionalisierung möglich sein sollte. Die Versuche hierzu werden nach den jeweiligen Polymeren gegliedert nun vorgestellt.

4.3 Nicht quervernetztes lineares Polystyrol (NCPS)

4.3.1 Herstellung von NCPS

Ein wichtiger Parameter bei der Synthese von NCPS ist die Beladungsdichte. Das bei der erfolgreichen Synthese von Prostaglandin durch Janda et al. verwendete Polymer hatte eine Beladung von 0.3 mmol/g,^[79] was aber kaum einen Vorteil gegenüber den 0.2 mmol/g von handelsüblichem MeOPEG 5000 bietet. Gerade aber auch die Möglichkeit deutlich mehr Bindungsstellen zu erhalten, sprach für die Verwendung von NCPS. Als guter Kompromiss erschienen 1 mmol/g Chlormethylgruppen, da hier die Abstände zwischen einzelnen Bindungsstellen selbst bei nicht ideal statistischer Verteilung ausreichend groß sein sollten, um eine gegenseitige Beeinflussung auszuschließen.

Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von Sherrington^[66] durch radikalische Copolymerisation der Monomere (vergl. Kap. 3.1.4, S. 21) im Verhältnis 10:1 (Styrol zu *p*-Vinylbenzylchlorid) mit 1 Gew. % AIBN als Radikalstarter in Toluol. Nach zwei Tagen bei 80 °C entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und nahm den Rückstand in Dichlormethan auf. Aus dieser Lösung wurde dann das Polymer durch Eintropfen in kaltes, gut gerührtes Methanol gefällt und man erhielt es nach Abfiltrieren und Trocknung mit einer Ausbeute von 57%. Durch Gelpermeationschromatographie (GPC)

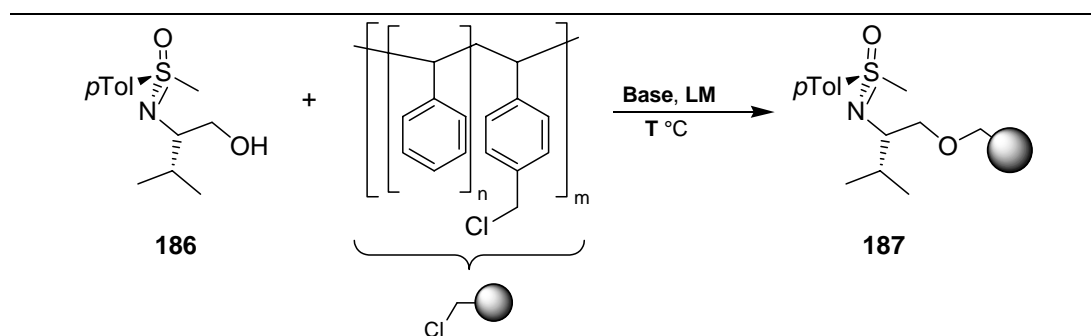
ließ sich das Molekulargewicht zu 16000 g/mol bestimmen. Der Polydispersitätsindex PDI war mit 1.6 recht niedrig für eine radikalische Polymerisation. Dies liegt vermutlich an der geringen Radikalkonzentration aufgrund der geringen Menge an Initiator, die auch für die relativ geringe Kettenlänge verantwortlich ist. Aus der Elementaranalyse ergab sich aus einem Chlor-Gehalt von 3.57% eine Beladung von 1 mmol/g. Dieser Wert liegt über dem aus dem Monomerverhältnis berechneten theoretischen Beladung von 0.82 mmol/g. Diese Differenz rührt daher, das *p*-Vinylbenzylchlorid aufgrund seiner höheren Radikalreaktivitätsrate vermehrt eingebaut wird.^[66]

Das Polymer konnte also leicht hergestellt werden, wobei eine exakte Einstellung der Beladung durch die unterschiedlichen Radikalreaktivitätsraten der Monomere nur in einem gewissen Rahmen möglich ist.

4.3.2 Anknüpfung von Methylsulfoximin an NCPS

Die Anbindung von Methylsulfoximin **186** an das so erhaltene Polymer sollte über eine Etherbrücke zwischen der Hydroxygruppe der Valin-Seitenkette und den eingebrachten Chlormethylgruppen erfolgen. Die hierzu durchgeführten Versuche sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst.

Tabelle 4.1 Versuche zur Anbindung von Methylsulfoximin **186** an NCPS.



#	Base	LM	T [°C]	Beladung [%]
1	KOH/DMSO	DMSO	RT	0
2	NaH	THF	0 - RT	35
3	KHMDS	THF	-78 - RT	100

In einem ersten Versuch sollte **186** mit gepulvertem KOH in DMSO deprotoniert werden (#1 in Tabelle 4.1). Diese Methode hatte sich als milde und schnelle Alkylierungsmethode für Amine und Alkohole bewährt.^[127] Dazu wurden 20 Äquivalente KOH (4 Äq. bezogen auf **186**) gepulvert, in DMSO gegeben und nach fünf Minuten fünf Äquivalente in DMSO gelöstes **186** zugegeben. Direkt anschließend gab man NCPS in Toluol gelöst hinzu und rührte über Nacht. Beim Gießen auf ges. Ammoniumchlorid-Lösung blieb ein unlöslicher gelartiger Rückstand im Kolben zurück. Das ¹H-NMR-Spektrum der organischen Phase zeigte nur Signale des Eduktes **186**. Aus der gelartigen Konsistenz des Rückstandes und dessen Unlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln kann man schließen, dass eine Quervernetzung des Polystyrols eingetreten ist.

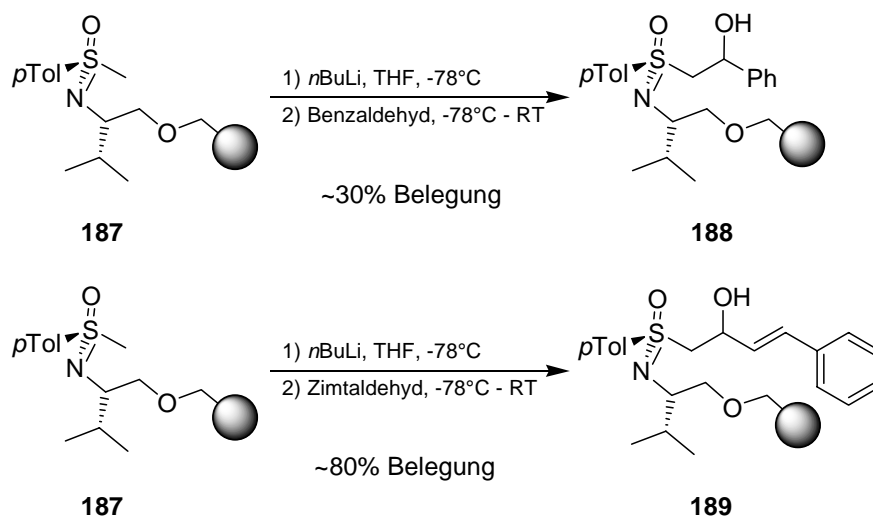
Um die Quervernetzung zu vermeiden, verwendete man als Lösungsmittel Tetrahydrofuran und als Base Natriumhydrid (#2 in Tabelle 4.1). Man löste sechs Äquivalente **186** in trockenem THF (3 ml/mmol), kühlte auf 0 °C und gab 5.5 Äq. Natriumhydrid als 60%ige Dispersion zu. Nach 30 Minuten erwärmte man auf Raumtemperatur und fügte nach einer weiteren Stunde NCPS gelöst in wenig THF hinzu. Nach Reaktion über Nacht und wässriger Aufarbeitung erhielt man das Polymer durch langsames Eintropfen einer verdünnten Lösung (40 ml THF/g Polymer) in kaltes Methanol. Nach Trocknen des Polymers wurde die Beladung sowohl per ¹H-NMR-Spektroskopie als auch per Elementaranalyse zu 35% bestimmt. Dieses Ergebnis ließ sich auch durch eine Verlängerung der Deprotonierungszeit nicht verbessern, so dass man auf Kaliumhexamethyldisilazan (KHMDs) als starke, nicht-nukleophile Base zurückgriff (#3 in Tabelle 4.1). Die Deprotonierung fand ebenfalls in THF statt, allerdings legte man hier **186** (11.7 mmol; 4 Äq.) bei -78 °C vor und tropfte bei dieser Temperatur eine KHMDs-Lösung (11.2 mmol; 3.8 Äq. als 0.5 M Lösung) zu. Nach 10 Minuten erwärmte man auf 0 °C und tropfte nach weiteren 10 Minuten 3 g NCPS (3 mmol) gelöst in 20 ml THF langsam zu. Die Reaktion wurde noch eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gehalten und dann auf

Raumtemperatur erwärmt. Nach Reaktion über Nacht und wässriger Aufarbeitung wurde das Polymer ebenfalls durch Eintropfen in kaltes Methanol ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$) gefällt, abfiltriert und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhielt das Polymer **187** mit einer Ausbeute von 95% bei vollständiger Beladung, die aus ^1H -NMR-Spektroskopie und Elementaranalyse bestimmt wurde.

Somit konnte das Methylsulfoximin **186** erfolgreich an lineares Polystyrol angeknüpft werden, wobei die Wahl einer geeigneten Base entscheidend für das Gelingen war.

4.3.3 Versuche zur weiteren Funktionalisierung NCPS-gebundenen Methylsulfoximins

Der nächste Schritt der Synthesesequenz besteht in der Funktionalisierung des polymergebundenen Methylsulfoximins **187** zu 2-Alkenylmethylsulfoximinen (siehe Schema 3.11, S. 32 und Schema 3.12, S. 33). Als Vorversuch wurde **187** zuerst mit Benzaldehyd und Zimtaldehyd umgesetzt (Schema 4.9).



Schema 4.9 Versuche zur Funktionalisierung NCPS-gebundenen Methylsulfoximins **187**.

Dazu löste man **187** in absolutem THF und kühlte auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nach Deprotonierung mit n -Butyllithium tropfte man frisch destillierten Aldehyd zu, rührte eine Stunde bei dieser Temperatur und erwärmte dann für drei Stunden auf Raumtemperatur. Nach wässriger Aufarbeitung mit ges. NH_4Cl -Lösung

und Extraktion mit Dichlormethan wurden die Polymere **188** bzw. **189** durch Eintropfen in kaltes Methanol gefällt. Damit die Fällung gut gelingt, musste man eine verdünnte Lösung (30 ml Dichlormethan/g Polymer) des Polymers in 300 ml/g auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühltes Methanol unter mäßigem Rühren langsam eintropfen. Zu schnelles Eintropfen oder zu starkes oder schwaches Rühren lieferte oft zähe harzartige Niederschläge, die nur sehr schwer abgesaugt werden konnten. Die alternative Fällmethode durch Eintropfen in kaltes Hexan hätte den Vorteil, dass auch unpolare Verbindungen entfernt würden. Allerdings erhielt man hier noch häufiger schlechte Resultate, so dass die Fällung mit Methanol vorzuziehen war. Das nach Trocknung erhaltene Polymer wurde mit Hilfe eines ^1H -NMR-Spektrums untersucht, wo sich deutlich die Nachteile eines Polymers mit mehreren Bindungsstellen zeigten (Abbildung 4.2).

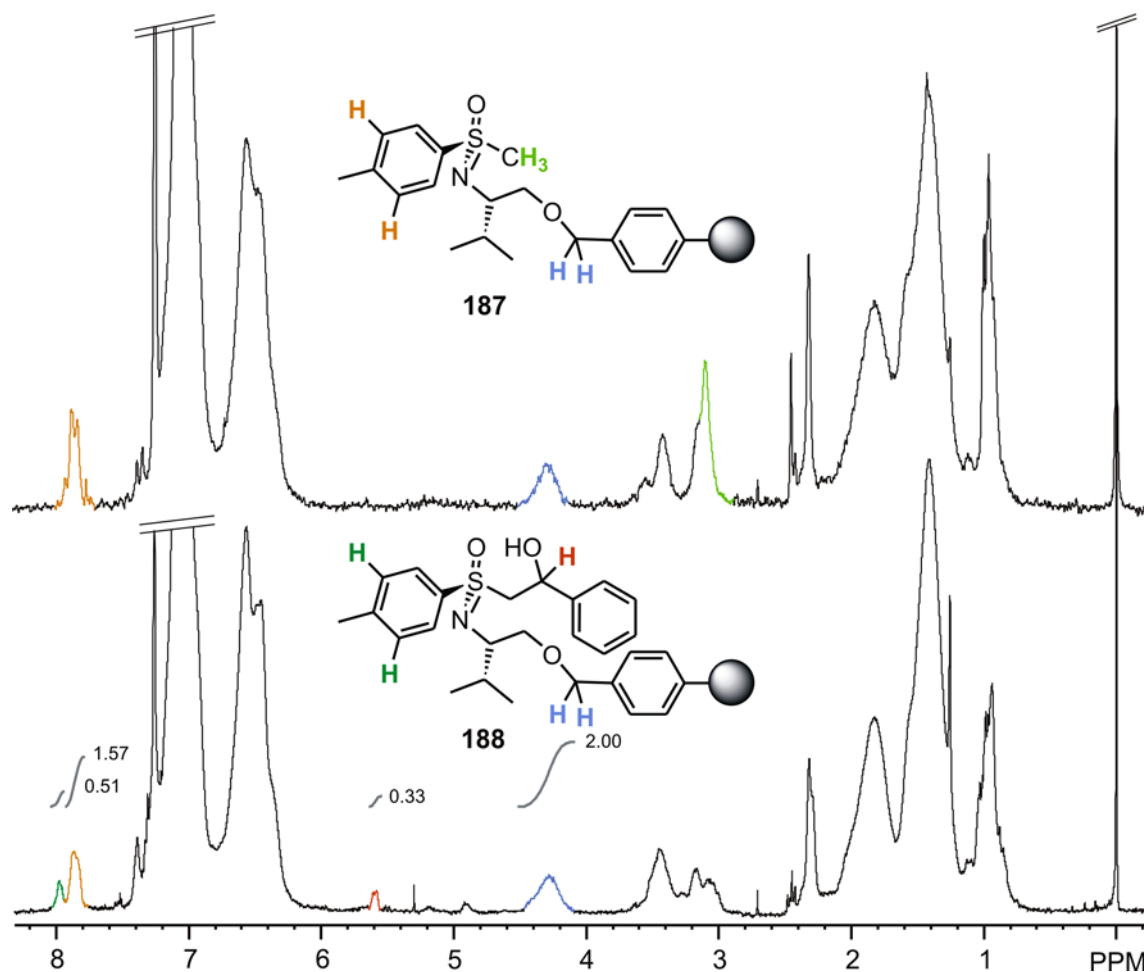


Abbildung 4.2 Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **187** und **188**.

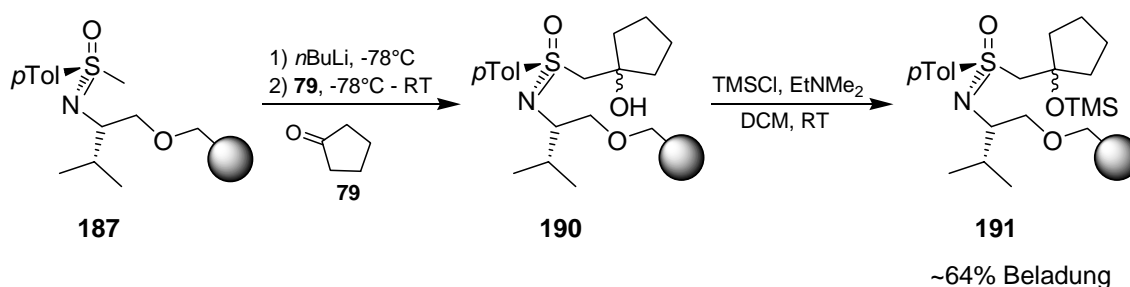
Eine präzise Analyse der ^1H -NMR-Spektren wird durch die, von unterschiedlichen Mikroumgebungen der gebundenen Moleküle hervorgerufene, starke Linienverbreiterung der Signale sehr schwierig, so dass in Edukt und Produkt ähnliche Signale bei Gemischen nicht separiert werden. Im Fall von **188** ließ sich die Beladung anhand des neu hinzugekommenen Signals des Protons am Carbinolkohlenstoffes (rot in Abbildung 4.2) zu ca. 30% bestimmen, wobei die benzylichen Methylenprotonen als Referenz genommen wurden (blau in Abbildung 4.2). Die Signale der *meta*-Protonen der *p*-Tolylgruppe sind gegenüber dem Edukt verschoben und verifizierten die Belegung (dunkelgrün in Abbildung 4.2).

Der parallel durchgeführte Versuch mit Zimtaldehyd als Elektrophil zeigte mit einer Belegung von ca. 80% ein deutlich besseres Ergebnis. Allerdings ließ sich

hier die Belegung nur anhand der Verschiebung des Protons am Carbinolkohlenstoffes bestimmen, da die Signale der *meta*-Protonen des Produktes gegenüber dem Edukt nicht verschoben sind.

Dies zeigt prinzipiell, dass Deprotonierungen und γ -Hydroxyalkylierungen des resultierenden Carbanions an diesem Polymer durchgeführt werden könnten, auch wenn man die Reaktion noch nicht zu vollständigem Umsatz bringen konnte.

Daher wurde anschließend die Umsetzung mit Cyclopentanon **79** untersucht. Dessen Elektrophilie ist zwar gegenüber Benzaldehyd herabgesetzt, aber eine Optimierung der Reaktion mit dem zur Synthese von Cyclopentenyl-methylsulfoximin benötigten Baustein erschien sinnvoll. Die Reaktion wurde analog den beiden anderen durchgeführt (Schema 4.10).



Schema 4.10 Umsetzung von NCPS-gebundenem Methylsulfoximin **187** mit Cyclopentanon **79**.

Eine Auswertung des erhaltenen ^1H -NMR-Spektrums erwies sich als unmöglich, da auch hier die Signale der *meta*-Protonen des Produkts **190** und des Eduktes **187** eine identische chemische Verschiebung aufwiesen und alle neu entstandenen oder veränderten Peaks im Bereich der Signale des polymeren Rückgrates lagen. Daher setzte man **190** gleich weiter mit Trimethylsilylchlorid und Ethyldimethylamin zum Silylether **191** um. Nach Fällung des Polymers konnte man die Belegung im ^1H -NMR-Spektrum anhand der Signale des Silylethers zu 64% bestimmen. Nun versuchte man die Eliminierung und Equilibrierung durch Zugabe von zwei Äquivalenten n -Butyllithium bei -78°C zu erreichen. Nach Reaktion über Nacht, wobei man langsam auf Raumtemperatur kommen ließ und weiterem Rühren für vier Stunden erhielt man nach wässriger Aufarbeitung und Fällung das Polymer mit

einer Massenausbeute von 85%. Die Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums erlaubte keinen genauen Aufschluss über die erfolgte Umsetzung, da im Bereich des Signals des Protons an der exocyclischen Doppelbindung Polymersignale liegen. Im Signalbereich des Protons der gewünschten endocyclischen Doppelbindung sind mehrere schwache Signale zu sehen, die aber nur knapp über dem Rauschen liegen, so dass man aufgrund dessen keine definitive Aussage machen konnte. Allenfalls das Fehlen des Signals der Methylgruppen des Silylethers deutete auf die erfolgreiche Eliminierung hin.

Trotz dieser ersten erfolgreichen Versuche entschloss man sich, keine weiteren Versuche mit diesem Polymer durchzuführen. Dies begründete sich mit der unbefriedigenden Analytik und häufigen Problemen bei der Fällung des Polymers.

4.4 Poly(ethylenglycol)monomethylether (MeOPEG)

Im Unterschied zum linearen Polystyrol, das über die Chlormethylgruppe eine direkte Anbindung des Sulfoximins erlaubte, erschien bei der Anbindung an MeOPEG ein Linker notwendig. Ein geeigneter Linker muss leicht einführbar sein und unter den Reaktionsbedingungen der Azacyclensynthese (*n*-Butyllithium, Chlor-tris(*iso*-propoxy)titan) stabil sein. Dies schließt viele gebräuchliche Linker, die z. B. über eine Ester-Bindung verfügen, aus. Die Abspaltbarkeit nach der Synthese spielt nur eine untergeordnete Rolle, da im letzten Schritt der geplanten Synthesen von Azacyclen die Abspaltung des Sulfoximinauxiliars steht, was gleichzeitig auch die Abspaltung der Produkte vom Polymer beinhaltet. Der Linker sollte charakteristische Signale im ^1H -NMR-Spektrum besitzen, die nicht mit den Signalen des Polymers und den charakteristischen Signalen des Sulfoximins zusammenfallen (im Bereich von etwa 4 - 7 ppm), was die Belegungsbestimmung per ^1H -NMR-Spektren erlauben würde. All diesen Ansprüchen genügen sowohl der Hydrochinon-Linker **192** als auch der α,α' -Dioxyxylyl-Linker **193** (Abbildung 4.3).

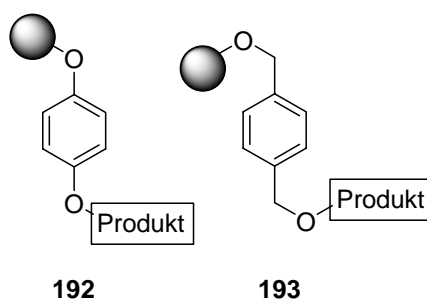


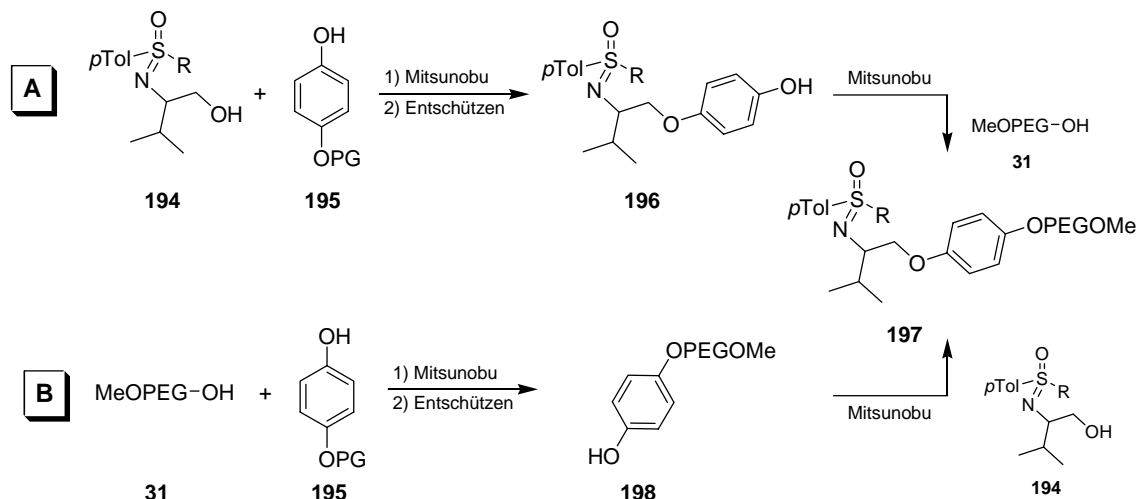
Abbildung 4.3 Der Hydrochinon- und der DOX-Linker **192** und **193**.

Der Hydrochinon-Linker, dessen ^1H -NMR-Signale im Bereich von 6.7 ppm liegen sollten, ließe sich über eine Mitsunobu-Reaktion einführen, während die Einführung des α,α' -Dioxyxylyl-Linkers (DOX-Linker) über nukleophile Substitution von α,α' -Dichlorxylyl an das Polymer und das Sulfoximin erfolgen würde. Die ^1H -NMR-Signale dieses Linkers überschneiden sich im aromatischen Bereich zwar mit denen des Sulfoximins, aber die Signale der benzyliischen Protonen liegen mit ca. 5.2 ppm günstig.

Im Folgenden werden die Versuche zur Einführung dieser beiden Linker und die Anbindung von Sulfoximin an MeOPEG beschrieben. Für die Versuche wurde MeOPEG5000 gewählt, das mit einer Beladung von 0.2 mmol/g die beste Kombination aus Fällungseigenschaften und Höhe der Beladung aufweist. Die Bezeichnung „MeOPEG“ wird als Synonym für das hier verwendete Polymer MeOPEG5000 verwendet.

4.4.1 Anbindung über einen Hydrochinon-Linker

Die Einführung des Hydrochinon-Linkers über Mitsunobu-Reaktionen lässt zwei Strategien zu. Bei der ersten verknüpft man zunächst den einseitig geschützten Linker **195** und das Sulfoximin **194** über die erste Mitsunobu-Reaktion, entschützt und erhält nach einer zweiten Mitsunobu-Reaktion das gewünschte MeOPEG-gebundene Sulfoximin **197** (Weg A in Schema 4.11).

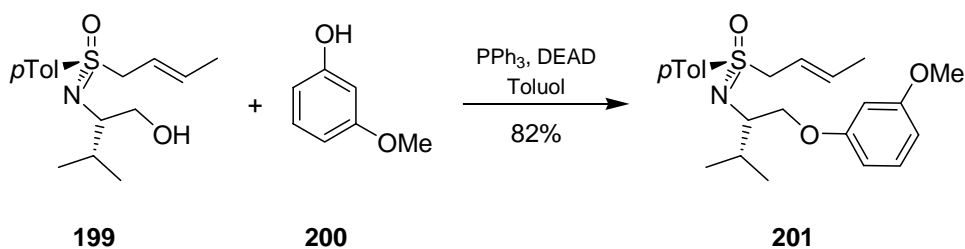


Schema 4.11 Zwei Möglichkeiten zur Einführung des Hydrochinon-Linkers.

Die zweite geht den inversen Weg, wobei zuerst der Linker **195** mit dem Polymer **31** per Mitsunobu zu **198** verknüpft wird und danach die Anbindung des Sulfoximins **194** zum Produkt **197** führt (Weg **B** in Schema 4.11).

Günstiger erschien Strategie **A**, da man hier das Phenol als acide Komponente der Mitsunobu-Reaktion bei der Anbindung des Sulfoximins im Überschuss einsetzen und damit die Reaktion zur vollständigen Umsetzung treiben kann.

Um zu zeigen, dass eine Mitsunobu-Reaktion in der Seitenkette des Sulfoximins möglich ist, setzte man *m*-Methoxyphenol **200** mit Crotylsulfoximin **199** um (Schema 4.12).

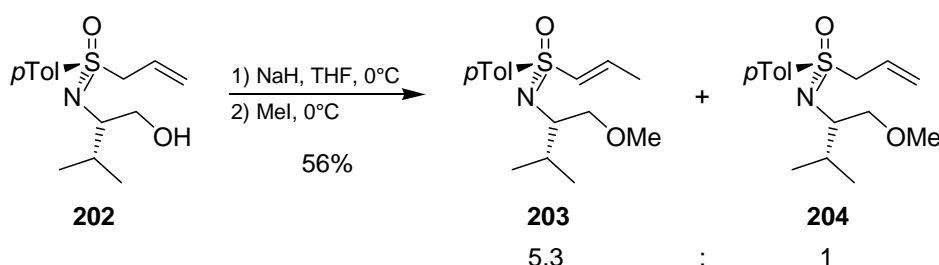


Schema 4.12 Alkylierung eines Phenols mit Crotylsulfoximin **199** unter Mitsunobu-Bedingungen.

Die Reaktion erfolgte unter Standardbedingungen, indem man ein Äquivalent Crotylsulfoximin **199**, 1.5 Äquivalente des Phenols **200** und 1.2 Äquivalente Triphenylphosphin in Toluol löste und bei 0 °C 1.2 Äquivalente Diethylazodicarboxylat (DEAD) hinzutropfte. Nach der Zugabe erwärmte man auf Raumtemperatur, rührte noch für zwei Stunden und erhielt nach

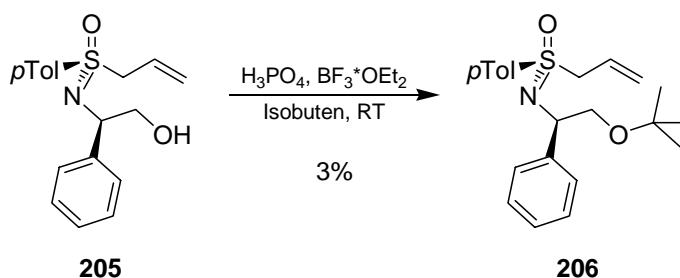
Aufarbeitung und Reinigung das gewünschte Produkt **201** elementaranalysenrein in 82% Ausbeute. Somit gelang erstmalig eine Mitsunobu-Reaktion in der Seitenkette eines Sulfoximins.

Dies ist ein wichtiger Befund, da bisherige Versuche zur Funktionalisierung der Seitenkette, speziell bei den acyclischen Sulfoximinen, außer dem Schutz mit Silylethern, erfolglos verliefen. So gelang H. Weinberger beim Allylsulfoximin **202** zwar die Methylierung der Hydroxygruppe in 56% Ausbeute, allerdings erhielt er das Isomerengemisch von Vinylsulfoximin **203** und Allylsulfoximin **204** (Schema 4.13).^[94]



Schema 4.13 Isomerisierung der Doppelbindung bei der Methylierung der Seitenkette von **202**.

Das gleiche Ergebnis erhielt D. Pupowicz für das Allylsulfoximin **205**. Sie untersuchte auch die *tert*-Butylierung von **205** unter verschiedenen Bedingungen (Schema 4.14).^[128]

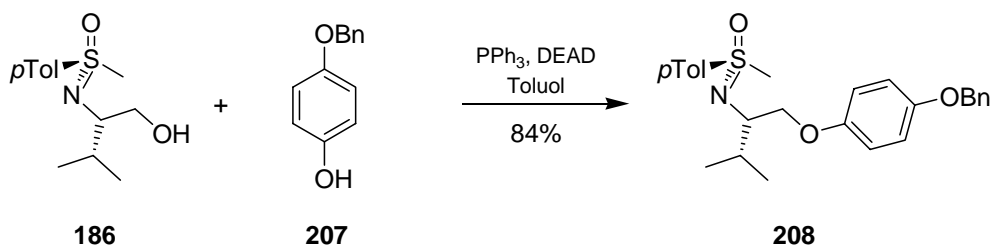


Schema 4.14 Erfolgreiche *tert*-Butylierung von Allylsulfoximin **205**.

Einzig die BF₃-Etherat katalysierte Umsetzung im Sauren lieferte das gewünschte Produkt **206**, wenn auch in präparativ unbefriedigenden 3% Ausbeute.

Nach der gelungenen Funktionalisierung der Seitenkette ohne Isomerisierung der Doppelbindung, sollte auch das Methylsulfoximin **186**, als wichtiges Zwischenprodukt bei der Synthese verschiedener Alkenylmethylsulfoximine

(vergl. Schema 3.11, S. 32 und Schema 3.12, S. 33), mit einem phenolischen Linker versehen werden. Als Phenol wurde im Hinblick auf die spätere Anbindung an das Polymer aufgrund der kommerziellen Verfügbarkeit und der einfachen Abspaltbarkeit der Schutzgruppe das einfach geschützte *p*-Benzyloxyphenol **207** gewählt (Schema 4.15).

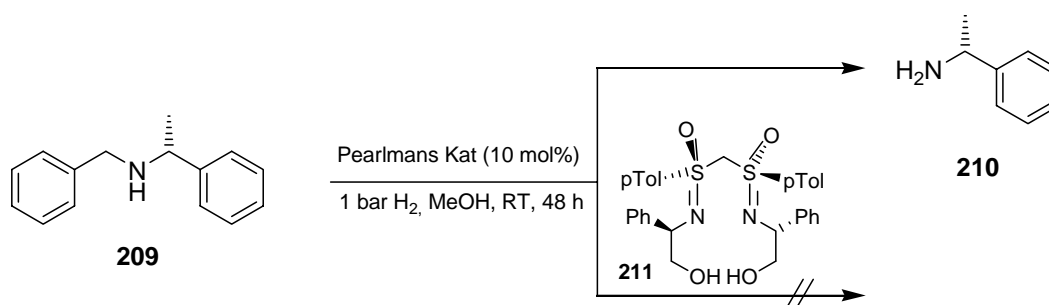


Schema 4.15 Alkylierung von *p*-Benzyloxyphenol **207** mit Methylsulfoximin **186**.

Die Umsetzung wurde analog der Umsetzung des Crotylsulfoximins **199** mit *m*-Methoxyphenol **200** durchgeführt und man erhielt das Methylsulfoximin **208** ebenfalls elementaranalysenrein in 84% Ausbeute.

Um die Anbindung an MeOPEG erreichen zu können, musste nun die Benzyl-Schutzgruppe entfernt werden. Der Versuch, die Schutzgruppe mit 10% Palladium auf Aktivkohle und 1 bar Wasserstoffdruck in Methanol zu entfernen, misslang. Auch der Zusatz von Essigsäure und größeren Mengen Katalysator (bis zu 50 Gew.%) brachte nicht das gewünschte Ergebnis. Dies ist erstaunlich, da sich Benzylgruppen eigentlich leicht hydrogenolytisch entfernen lassen. Daraufhin wurde die Hydrierung in einem Glasdruckgefäß bei 3 bar mit 20 mol% Pd durchgeführt. Hier erhielt man mit Zusatz von Ameisensäure das debenzylierte Produkt in 18% Ausbeute. Da diese Ausbeute noch inakzeptabel war, versuchte man durch eine weitere Erhöhung des Druckes eine vollständige Debenzylierung zu erreichen. Dies erforderte jedoch die Verwendung eines Bombenrohres. Bei den vorhandenen Gefäßen aus Edelstahl war die Verwendung von Säure nicht möglich, so dass auf deren Zusatz verzichtet werden musste. Bei 10 bar H₂ und 8 mol% Pd war nach einem Tag kein Umsatz feststellbar, woraufhin die Katalysatormenge auf 20 mol% Pd und der Druck auf 50 bar erhöht wurden. Nachdem auch hierbei keine Debenzylierung

erreicht werden konnte, lag die Vermutung nahe, dass das Sulfoximin als Katalysatorgift wirkt. Dies konnte von J. P. Kaiser in seiner Diplomarbeit bewiesen werden.^[129] Es gelang ihm unter verschiedensten Bedingungen und Katalysatoren nicht, die Phenethyleinheit des Methylen-bis-sulfoximins **211** abzuhydrieren.

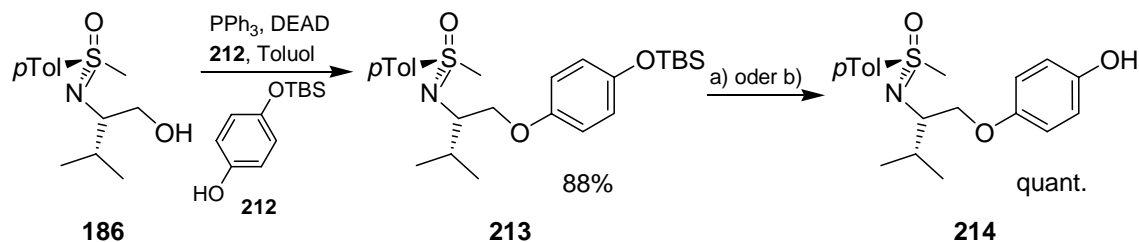


Schema 4.16 Sulfoximine als Katalysatorgift.

Ein Kontrollexperiment, bei dem versucht wurde, Benzyl-(1-phenyl-ethyl)amin **209** in Gegenwart des Sulfoximins **211** hydrogenolytisch zu debenzylieren, scheiterte (Schema 4.16), während die parallel durchgeführte Debenzylierung zu **210** ohne Zusatz des Sulfoximins **211** gelang.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wechselte man die Schutzgruppe am Hydrochinon. Hier boten sich Silylether wegen ihrer leichten Einführung und Abspaltbarkeit an. Ideal ist der *tert*-Butyldimethylsilylether, da er stabiler gegen Säuren als der deutlich billigere Trimethylsilylether ist und sich die Produkte daher leichter ohne Zersetzung chromatographieren lassen. Die Einführung der Schutzgruppe an Hydrochinon gelang unter Standardbedingungen.^[130]

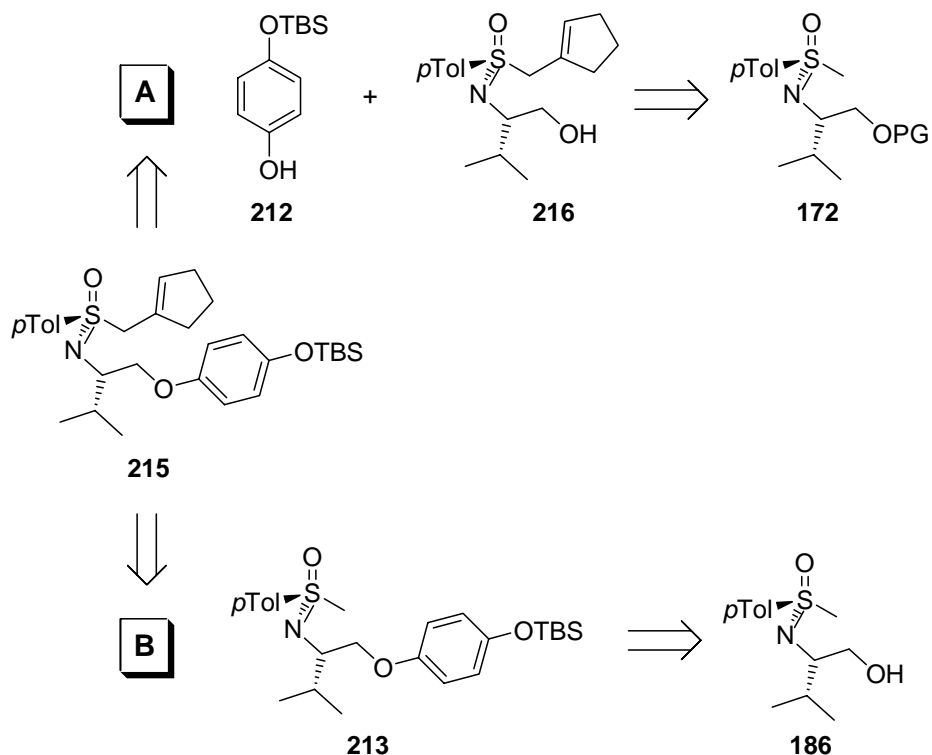
Das so erhaltene *O*-TBS-Hydrochinon **212** wurde mit Methylsulfoximin **186** unter den gleichen Bedingungen wie das Benzyl-geschützte Hydrochinon umgesetzt (1.5 Äq. Phenol, je 1.2 Äq. TPP und DEAD) und man erhielt das Alkylierungsprodukt **213** nach Reinigung in 88% Ausbeute (Schema 4.17).



Schema 4.17 Alkylierung von O-TBS-Hydrochinon **212** mit Methylsulfoximin **186** und Entschützung zu **214**; a) TBAF, THF, 0 °C; b) 2% HCl in MeOH, RT.

Die anschließende Entschützung zu **214** konnte sowohl mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF bei 0 °C, als auch mit 2 Vol.% HCl in Methanol bei Raumtemperatur quantitativ erreicht werden. Somit ließ sich der zur Anbindung notwendige Linker erfolgreich einführen.

Da das Methylsulfoximin nur eine Zwischenstufe auf dem Weg zu cyclischen 2-Alkenylmethylsulfoximinen ist, sollte dafür stellvertretend das Cyclopentenylmethylsulfoximin mit Linker dargestellt werden (**215** in Schema 4.18).

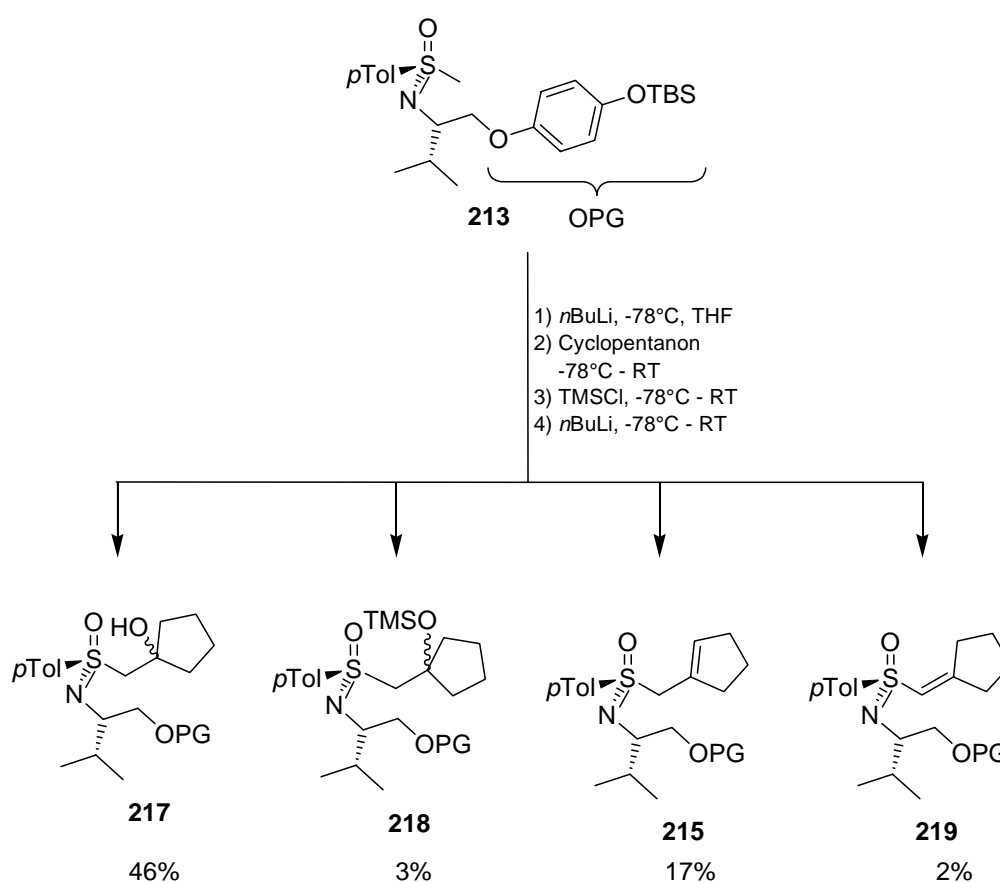


Schema 4.18 Retrosynthetische Überlegungen zur Einführung des Hydrochinon-Linkers an Cyclopentenylmethylsulfoximin.

Dies kann entweder durch Mitsunobu-Reaktion von Cyclopentenylmethylsulfoximin **216** mit dem Linker **212** erfolgen (Weg A in Schema 4.18),

oder durch Synthese aus bereits mit dem Linker versehenem Methylsulfoximin **213**, das dann aus dem Methylsulfoximin **186** synthetisiert wird (Weg **B** in Schema 4.18). Weg **B** erschien als der sinnvollere, da die Synthese zum Cyclopentenylmethylsulfoximin ohnehin vom Methylsulfoximin **186** ausgeht. Betrachtet man dabei den geschützten Linker selber als Schutzgruppe, so spart man gegenüber Weg **A** zwei Schutzgruppenoperationen (schützen und entschützen).

Zuerst wurde die bekannte Eintopf-Synthese direkt übertragen (Schema 4.19).

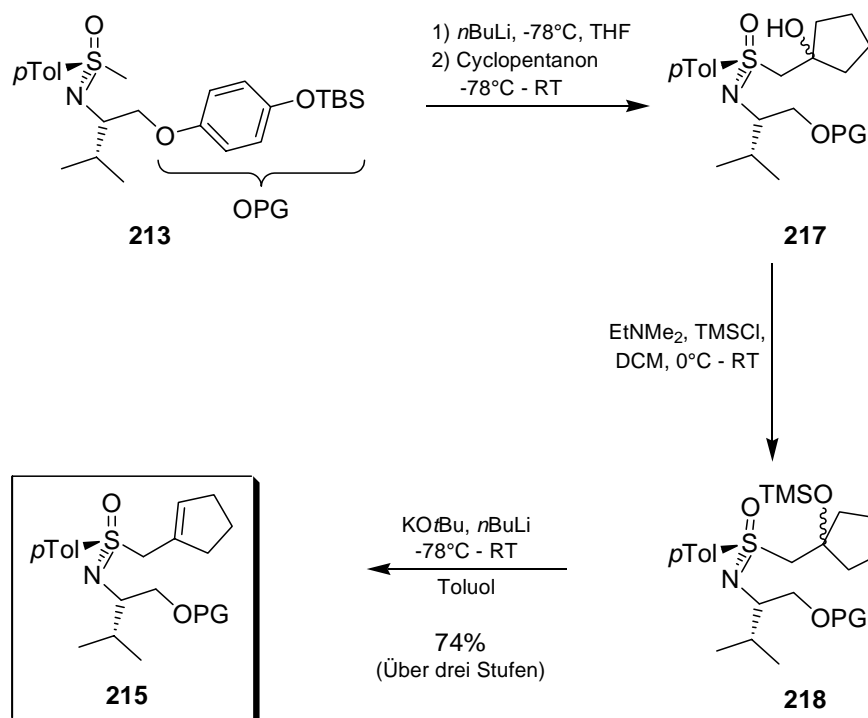


Schema 4.19 Eintopfsynthese zum Cyclopentenylmethylsulfoximin mit Hydrochinon-Linker **213**.

Nach wässriger Aufarbeitung und Chromatographie erhielt man jedoch als Hauptfraktion den Alkohol **217** (46%) neben dem gewünschten Produkt **215** (17%) und geringen Mengen des silylierten Alkohols **218** und des Produktes **219** mit der exocyclischen Doppelbindung.

Diese Produktverteilung könnte aus einer unvollständigen Silylierung hervorgehen, so dass eine Eliminierung des verbleibenden Alkoholates mit

n-Butyllithium nicht möglich war. Um diese Schwierigkeiten, die eventuell aus der durch die Eintopfsynthese notwendige Verwendung von THF als Lösungsmittel auch bei der Silylierung herrühren, zu umgehen, führte man die Synthese in Einzelschritten durch (Schema 4.20).



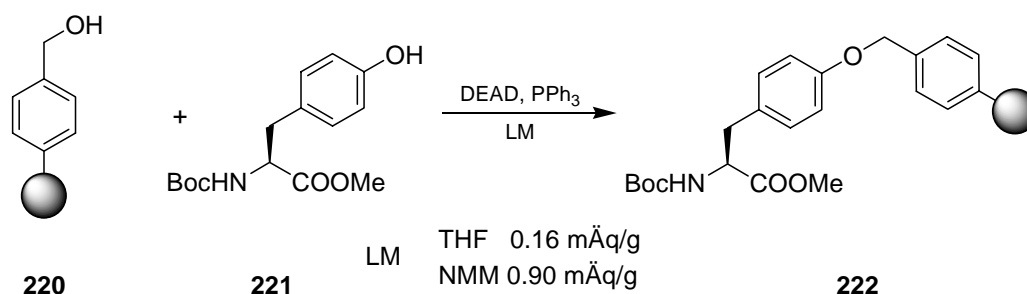
Schema 4.20 Schrittweise Synthese des Hydrochinon-modifizierten Cyclopentenylsulfoximins **215**.

Der erste Schritt wurde analog der Eintopf-Synthese durchgeführt, allerdings arbeitete man die Reaktion wässrig auf. Die Silylierung wurde mit dem Rohprodukt durchgeführt, da eine chromatographische Aufreinigung des Alkohols nicht zu einer Verbesserung der Gesamtausbeute führte. Man verwendete das zur Silylierung besser geeignete DCM als Lösungsmittel, 1.5 Äq. Trimethylchlorsilan und 2 Äq. Ethyldimethylamin und setzte das Rohprodukt **218** nach wässriger Aufarbeitung direkt weiter um. Um eine vollständige Equilibrierung zur endocyclischen Doppelbindung zu gewährleisten, verwendete man hier die Lochmann-Schlosser-Superbase *n*-Butyllithium / Kalium-*tert*-butylat. Diese wurde generiert, indem man Kalium-*tert*-butylat in Toluol bei -78 °C vorlegte und dazu langsam *n*-Butyllithium tropfte. Nach 10 Minuten tropfte man **218**, gelöst in Toluol, langsam zu,

rührte noch eine Stunde und ließ dann auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Reaktion über Nacht konnte man nach wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung **215** in 74% Gesamtausbeute (bezogen auf **213**) elementaranalysenrein erhalten. Somit konnte neben dem Methylsulfoximin **214** auch ein cyclisches Alkenylsulfoximin mit Linker erfolgreich und in guten Ausbeuten dargestellt werden.

Im Anschluss daran wurden Versuche zur Anknüpfung der so erhältlichen Sulfoximine per Mitsunobu-Reaktion an MeOPEG durchgeführt. Hierzu wurde das schneller zugängliche Methylsulfoximin **214** verwendet.

Der Einsatz des Polymers schränkt die Auswahl der üblicherweise bei der Mitsunobu-Reaktion verwendeten Lösungsmittel wie Diethylether, Toluol oder Tetrahydrofuran (THF)^[131] stark ein, da MeOPEG in Ether und THF unlöslich ist. In Toluol ist MeOPEG nur in der Hitze gut löslich, was dessen Nützlichkeit begrenzt. Ein weiteres Lösungsmittel für die Mitsunobu-Reaktion fanden L. Richter et al. bei der Anbindung der phenolischen Seitenkette eines Tyrosinesters **221** an Hydroxymethylstyrol-Harz **220** (Schema 4.21).^[132]



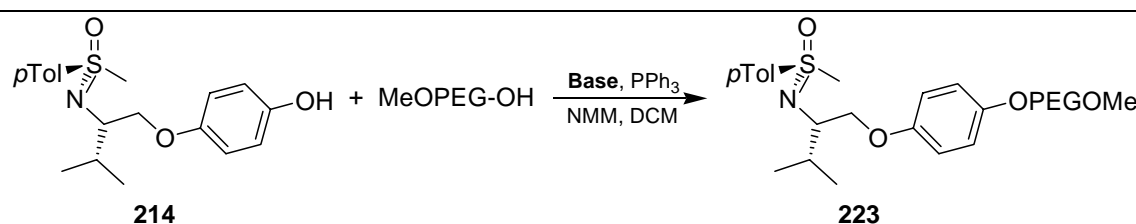
Schema 4.21 Verbesserung der Belegung durch NMM als Lösungsmittel.

Sie stellten eine Verbesserung der Belegung bei Anwesenheit eines Amins fest. Dieser Effekt war am größten, wenn das Amin auch als Lösungsmittel verwendet wurde. Die besten Ergebnisse erzielten sie mit *N*-Methylmorpholin (NMM), weshalb dieses in den folgenden Versuchen als basisches Lösungsmittel verwendet wurde.

Man gab ein Äquivalent MeOPEG mit sieben Äquivalenten des Alkohols **214** und sechs Äquivalenten Triphenylphosphin zusammen. Da MeOPEG sehr

hygroskopisch ist, Wasser aber die Reaktion stören würde, versetzte man mit Toluol und destillierte eventuell vorhandenes Wasser am Rotationsverdampfer azeotrop ab. Nach Belüften mit Schutzgas wurde dieser Vorgang zweimal wiederholt. Dann wurde der Rückstand in abs. NMM (50 ml/mmol Polymer) aufgenommen. Allerdings ist MeOPEG darin nicht sehr gut löslich, so dass noch 10 ml/mmol Polymer abs. Dichlormethan zugesetzt wurden. Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst.

Tabelle 4.2 Versuche zur Anknüpfung von **214** an MeOPEG.



#	Aktivator	Zugabedauer	isoliert
1	DEAD	10 min	Edukt (93%)
2	DEAD	2 h	Edukt
3	DIAD	2 h	Edukt

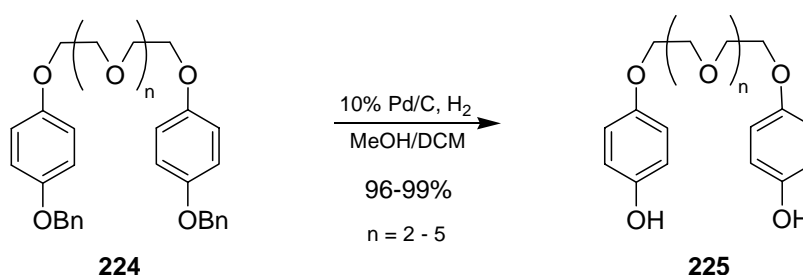
In einem ersten Versuch tropfte man über zehn Minuten sechs Äquivalente Diethylazodicarboxylat in 2 ml/mmol NMM zu. Nach zwölf Stunden Reaktionsdauer entfernte man alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum, nahm den Rückstand in etwas Dichlormethan auf und fällte das Polymer durch Zutropfen von Diethylether bei 0 °C. Ein ^1H -NMR-Spektrum ließ eine Belegung von 90% vermuten, aber nach Umkristallisation zeigte sich, dass die Signale von bei der Fällung mitgerissenem Edukt **214** stammten, also keine Umsetzung stattgefunden hatte. Die Filtrate sowohl der Fällung als auch der Rekristallisation wurden vereinigt und vom Lösemittel befreit. Nach Chromatographie erhielt man das Edukt **214** zu 93% zurück (#1 in Tabelle 4.2). Dies warf die Frage auf, ob MeOPEG als alkoholische Komponente ausreichend reaktiv ist. Sollte dies nicht der Fall sein, würde auch eine noch längere Reaktionsdauer keine Verbesserung der Belegung bringen. Eine Möglichkeit bei

unreaktiven Alkoholen zu besseren Ergebnissen zu kommen, besteht in langsamer Zugabe (1-2 Stunden) des Dialkylazodicarboxylates. Dadurch ist immer ein großer Überschuss der alkoholischen Komponente gewährleistet, was Nebenreaktionen der aciden Komponente verhindern soll.^[131]

Die Zugabe erfolgte per Spritzenpumpe über zwei Stunden, allerdings konnten auch hier nur die Edukte zurückgewonnen werden (#2 in Tabelle 4.2). Auch ein Wechsel des Azodicarboxylates zu Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) brachte keinen Erfolg (#3 in Tabelle 4.2).

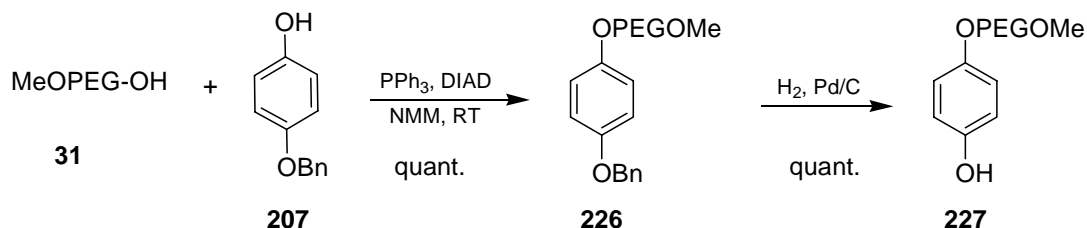
Da die Strategie zuerst den Linker an das Sulfoximin zu binden und dann die Verknüpfung mit dem Polymer durchzuführen offensichtlich nicht durchführbar war, versuchte man nun den Linker zuerst an das Polymer zu binden. Falls dieses gelänge, sollte sich auch ein Sulfoximin anbinden lassen, da sich ja der Hydrochinon-Linker problemlos über die Mitsunobu-Reaktion mit Sulfoximinen alkylieren ließ (siehe Schema 4.17, S. 72).

Als einseitig geschützter Linker kam hier wieder *p*-Benzyloxyphenol **207** zum Einsatz. Die Debenzylierung sollte hier problemlos verlaufen, da Stoddart et al. bei der Synthese von Catenanen den gleichartigen Baustein **224** (Schema 4.22) mühelos mit Palladium auf Aktivkohle und 1 bar H₂-Druck zu **225** entschützen konnten.^[133]



Schema 4.22 Debenzylierung eines *p*-Benzyloxyphenyl-modifizierten Polyethers **224**.

Zur Anknüpfung des Linkers **207** an MeOPEG wurde das Polymer mit sechs Äquivalenten Triphenylphosphin und acht Äquivalenten *p*-Benzyloxyphenol zusammengegeben und zur Entfernung von Wasserresten im Polymer dreimal Toluol abdestilliert und anschließend in *N*-Methylmorpholin aufgenommen (Schema 4.23).



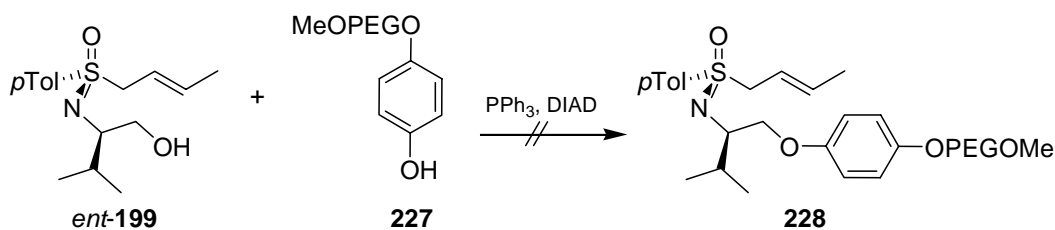
Schema 4.23 Anbindung des Hydrochinon-Linkers **207** an MeOPEG.

Da man vermutete, dass MeOPEG als alkoholische Komponente nicht sehr reaktiv ist, wurde die Lösung von Diisopropylazodicarboxylat (DIAD; 6 Äq.) in DCM mittels Spritzenpumpe über zwei Stunden zudosiert.

Nach Reaktion über Nacht, Entfernen des Lösemittels und Wiederaufnehmen mit DCM wurde das Polymer durch Zutropfen von Ether in der Kälte gefällt. Nach Rekristallisation aus Ethanol erhielt man 97% des Polymers **226** mit quantitativer Belegung. Dies war nach Literaturrecherche zu diesem Zeitpunkt die erste erfolgreich an MeOPEG durchgeführte Mitsunobu-Reaktion.

Die folgende Entfernung der Benzyl-Schutzgruppe gelang unter Standardbedingungen (1 bar Wasserstoff, Palladium auf Aktivkohle), wobei aufgrund der schlechten Löslichkeit von MeOPEG in Ethanol bei Raumtemperatur die gleiche Menge Dichlormethan zugesetzt wurde. Nach Aufarbeitung erhielt man 91% des Polymers **227** mit quantitativer Belegung (Schema 4.23).

Nach erfolgreicher Installation des Linkers sollte nun die Anbindung von Crotylsulfoximin *ent*-**199** (Schema 4.24) ebenfalls über eine Mitsunobu-Reaktion erfolgen.



Schema 4.24 Versuch der Anknüpfung von Crotylsulfoximin *ent*-**199** an den MeOPEG-gebundenen Linker.

Ein erster Versuch folgte dem gleichem Protokoll wie bei der Linker-Installation (siehe Schema 4.17, S. 72), allerdings konnten nach der Aufarbeitung nur die Edukte quantitativ zurückgewonnen werden.

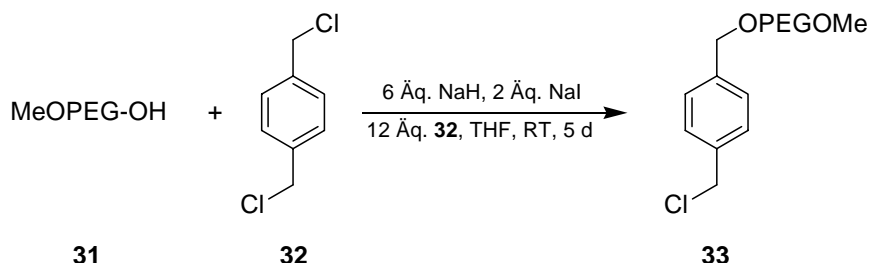
Um für eine gleichbleibende Konzentration des "aktiven" Mitsunobu-Reagenzes, bzw. einen großen Überschuss der aciden Komponente zu sorgen, wurden je sechs Äquivalente Triphenylphosphin und Crotylsulfoximin *ent-199* nach Kdestillation mit Toluol in NMM aufgenommen und bei 0 °C sechs Äquivalente DIAD zugetropft. Nach vollendeter Zugabe erwärmte man auf Raumtemperatur und nahm die Reaktionslösung in einer Spritze auf. Der MeOPEG-gebundene Linker **227** wurde zur Entfernung von Wasser ebenfalls mit Toluol kdestilliert und dann in NMM und Dichlormethan aufgenommen. Zu dieser Lösung tropfte man per Spritzenpumpe über zwei Stunden die in der Spritze aufgenommene Lösung. Nach Reaktion über Nacht entfernte man das Lösemittel im Vakuum, nahm den Rückstand mit etwas Dichlormethan auf und fällte das Polymer. Allerdings erhielt man auch bei diesem Versuch 0% Belegung bei gleichzeitiger Rückgewinnung der Edukte.

Auch Versuche, die Basizität durch Überführung des Phenols in das Phenolat mit Cäsiumcarbonat zu erhöhen, damit das Sulfoximin *ent-199* besser deprotoniert werden kann und so die Reaktivität zu verbessern, zeigten keine Wirkung.

Zusammenfassend ist es unverständlich, warum keiner der beiden Wege zu einem Ergebnis führte. Da sowohl das Sulfoximin als auch MeOPEG eine Mitsunobu-Reaktion mit dem Hydrochinon-Linker eingehen, sollte es sich nicht um eine Frage der Reaktivität handeln. Eine mögliche Erklärung könnte in den unterschiedlichen sterischen Ansprüchen des Linkers einerseits und des Sulfoximins andererseits liegen. Vermutlich ist die Hydroxygruppe des Polymers sehr gut abgeschirmt, so dass sie nur von kleinen, sterisch weniger anspruchsvollen Molekülen angegriffen werden kann.

4.4.2 Anbindung über den DOX-Linker

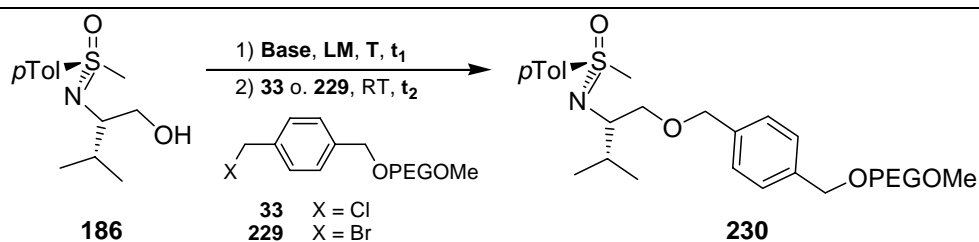
Die Anknüpfung von α,α' -Dichlorxylol **32** an MeOPEG gelang nach Literatur mit quantitativer Belegung und 97% Massenausbeute.^[134]



Schema 4.25 Kopplung von 1,4-bis(Chlormethyl)benzol **32** an MeOPEG.

Zur Anknüpfung von **33** an das Sulfoximin versuchte man zunächst mit ähnlichen Bedingungen wie bei der Anbindung des Linkers zum Ziel zu kommen. Die Versuche sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst.

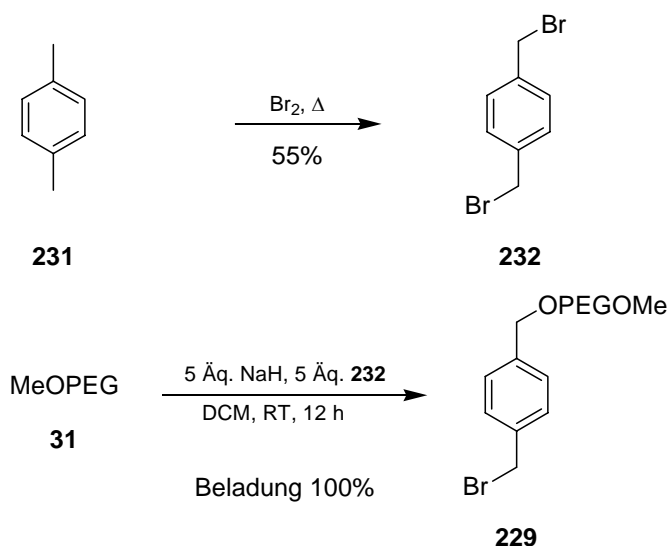
Tabelle 4.3 Versuche zur Anknüpfung von Methylsulfoximin **186** an MeOPEG über den DOX-Linker.



#	X	Base	LM	T [°C]	t ₁	t ₂	Bemerkungen	Beladung
1	Cl	KH	THF	0	1 h	5 d	+ KI zus. mit 33	35%
2	Cl	KHMDS	THF	-78	20 min	1 d		35%
3	Br	KHMDS	Toluol	-78	20 min	1 d		80%
4	Br	KHMDS	Toluol	-78	20 min	1 h	Polymer in DCM gelöst	80%
5	Br	KHMDS	Toluol	-78	20 min	1 d	14.5 Äq. 186	80%

Durch die Verwendung von Kaliumhydrid statt Natriumhydrid als Base zur Überführung des Methylsulfoximins in das Alkoholat, verwendete auch man Kaliumjodid statt Natriumjodid um das Chlorid in das Jodid zu überführen. Zuerst gab man sieben Äq. des Methylsulfoximins **186** gelöst in abs. THF bei 0 °C zu sieben Äq. Kaliumhydrid, erwärmte auf Raumtemperatur und gab dann nach einer Stunde zwei Äq. Kaliumjodid zu. Anschließend tropfte man die Lösung von **33** in abs. THF zu und rührte unter Lichtausschluss für fünf

Tage. Zur Aufarbeitung entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum, nahm den Rückstand in Dichlormethan auf und fällte das Polymer durch Zutropfen von Diethylether. Aus dem ^1H -NMR-Spektrum ergab sich eine Belegung von 35% (#1 in Tabelle 4.3). Die gleiche Belegung ließ sich unter Verwendung der stärkeren Base Kaliumhexamethyldisilazan (KHMDs) erreichen (#2 in Tabelle 4.3). KHMDs sollte das Methylsulfoximin **186** sicher deprotonieren, so dass die Vermutung nahe lag, dass die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Aktivität des MeOPEG-Xylyl-Chlorids **33** trotz der Zugabe von KI nicht ausreichend war. Diese versuchte man durch den Wechsel der Abgangsgruppe von Chlorid auf Bromid zu erhöhen. Dazu stellte man zuerst α,α' -Dibrom-*p*-xylol **232** durch radikalische Bromierung von Xylol **231** mit Brom in der Siedehitze dar (Schema 4.26).



Schema 4.26 Synthese und Anbindung des Brom-Xylyl-Linkers **232**.

Der so erhaltene Linker **232** (5 Äq.) wurde zusammen mit MeOPEG und fünf Äquivalenten Natriumhydrid (als 60%ige Dispersion in Mineralöl) für fünf Stunden bei Raumtemperatur in Dichlormethan gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels und Fällens des Polymers erhielt man **229** in 92% Massenausbeute und quantitativer Belegung (Schema 4.26).

Zur Anbindung des Methylsulfoximins **186** deprotonierte man acht Äquivalente davon in Toluol bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für 15 Minuten mit KHMDs (8 Äq.; 0.5 M-Lösung in Toluol), erwärmte dann auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ und tropfte das in Toluol

gelöste Bromid **229** hinzu. Nach 20 Minuten erwärmte man auf Raumtemperatur und ließ über Nacht rühren (#3 in Tabelle 4.3). Nach Aufarbeitung erhielt man das an das Polymer gebundene Methylsulfoximin **230** mit einer Massenausbeute von 95% und einer Belegung von 80% (aus dem ^1H -NMR-Spektrum bestimmt; siehe Abbildung 4.4).

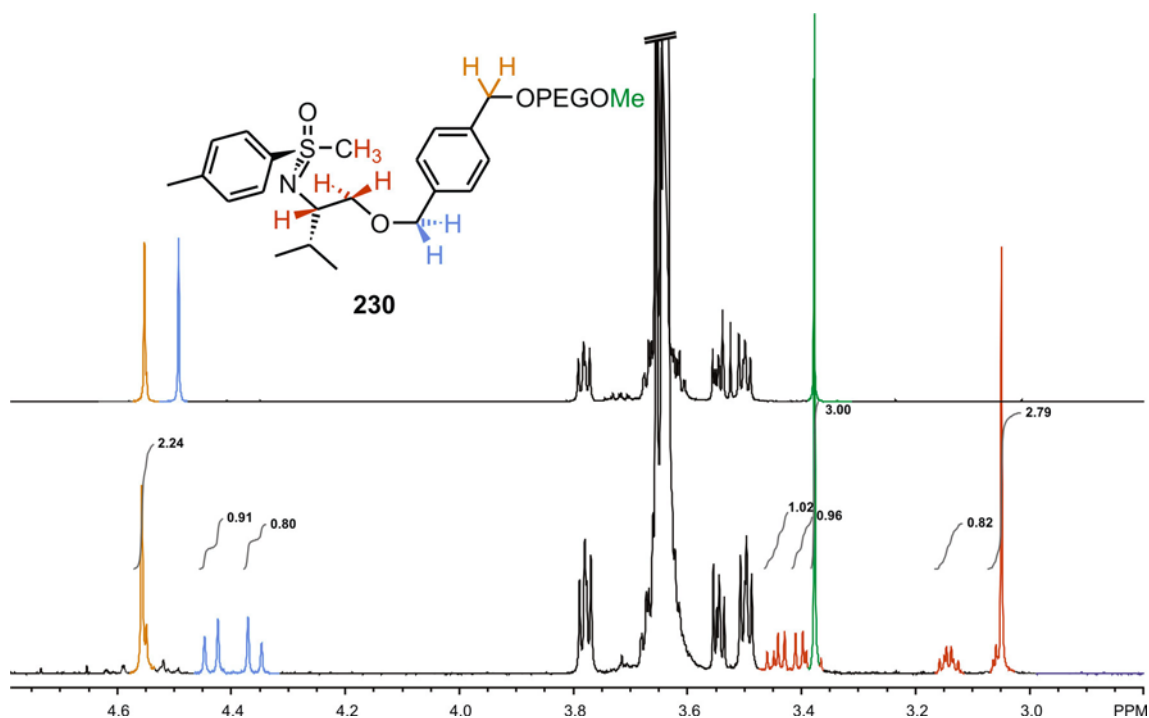


Abbildung 4.4 ^1H -NMR-Spektren von Bromxylyl-OPEGOMe **229** (oben) und polymer gebundenem Methylsulfoximin **230** (unten).

Die Kalibrierung erfolgte auf das hier grün gezeigte Signal des Methylethers. Im ^1H -NMR-Spektrum lässt sich gut erkennen, dass die benzylicchen Protonen des Linkers diastereotop werden und somit aufspalten (blaue Signale in Abbildung 4.4). Dies ist ein wichtiges Indiz dafür, dass es sich um eine tatsächliche Bindung handelt und nicht um Signale von mitgefälltem Edukt.

Nach diesem positiven Ergebnis wollte man zunächst durch Untersuchung des Reaktionsverlaufs feststellen, ob durch eine längere Reaktionsdauer eine höhere Belegung zu erwarten ist. Daher wiederholte man das vorherige Experiment, wobei das Polymer hier nicht in Toluol, sondern aufgrund der besseren Löslichkeit in Dichlormethan aufgenommen wurde (#4 in Tabelle 4.3). Da man von einer langsamen Reaktion ausging, wurde jede Stunde ein Aliquot

entnommen, aufgearbeitet und die Belegung bestimmt. Überraschenderweise änderte sich die Belegung von ebenfalls 80% nach einer Stunde nicht mehr. Deshalb versuchte man durch Erhöhung der Äquivalente des Methylsulfoximins **186** von 8 auf 14.5 Äquivalente zu einer Verbesserung der Belegung zu kommen, was allerdings auch keinen Erfolg brachte (#5 in Tabelle 4.3). Zudem ergaben sich Probleme in der Reproduzierbarkeit der Anknüpfungsreaktion. Aus gleich durchgeführten Versuchen erhielt man manchmal eine Belegung von 80% und manchmal 0%. Aufgrund dieser unverständlichen Probleme wurden trotz erster Erfolge keine über die Anbindung hinausgehenden Versuche mehr durchgeführt.

4.5 Fazit

Es gelang Methylsulfoximin an NCPS anzubinden, jedoch erwiesen sich die Handhabung des Polymers, speziell das Fällungsverhalten und die dadurch resultierende Konsistenz des Polymers, als schwierig zu kontrollieren. Darüber hinaus läßt sich das Polymer im (benötigten) trockenen Zustand leicht elektrostatisch auf, was zu Substanzverlusten führt. Die Analytik weiter funktionalisierter Verbindungen war problematisch, da sich nur Signale auswerten lassen, die außerhalb des großen Bereiches der Polymersignale liegen. Deren exakte Auswertung wird stark durch die von unterschiedlichen Mikroumgebungen der einzelnen angebundenen Moleküle hervorgerufenen Linienverbreiterung behindert.

Die Anbindung der Sulfoximine an MeOPEG erwies sich als schwierig. So konnte die Anbindung über den Hydrochinon-Linker nicht erreicht werden, obwohl sich der Linker problemlos sowohl in sehr guten Ausbeuten an das Sulfoximin als auch quantitativ an das Polymer binden ließ.

Im Falle des DOX-Linkers gab es zwar erste Erfolge mit der Verknüpfung von Methylsulfoximin und Polymer mit 80%iger Belegung. Diese Ergebnisse ließen sich jedoch nicht immer reproduzieren. Außerdem zeigte sich, dass vermutlich jeder Schritt der eigentlich noch geplanten Synthese zu polymergebundenen

Azacyclen aufwendig optimiert werden müsste, da trotz großer Überschüsse die Anknüpfung nicht quantitativ ablief. Vor allem in Hinblick auf den geplanten Einsatz zur Synthese polymergebundener Bibliotheken zeigte sich, dass die Kombination dieser Synthesesequenz mit diesen löslichen Polymeren nicht erfolgversprechend ist, weshalb die Arbeiten an diesem Teilgebiet eingestellt wurden.

5 Synthese von Grundgerüsten potentieller Peptidmimetika

5.1 Vorüberlegungen

Zur Darstellung potentieller Peptidmimetika ist es erforderlich, die zugrundeliegenden Azacyclen für Derivatisierungen in ausreichender Menge zur Verfügung stellen zu können. Bisherige Synthesen wurden meist nur in der Größenordnung von einem Millimol Substanz durchgeführt, weshalb versucht werden sollte, Multigramm-Mengen desulfurierter Azabicyclen darzustellen. Später sollte dann, nach geeigneter Dekoration mit pharmakodynamischen Gruppen, die Eignung der dargestellten Azacyclen als topologische Peptidmimetika überprüft werden. Aus diesem Grund sollten die nun darzustellenden Grundgerüste (Cores) neben den inhärent vorhandenen Funktionalitäten (Hydroxyfunktion und sekundäres Amin) noch weitere Möglichkeiten zur Funktionalisierung enthalten. Um diese Funktionalitäten in den durch die Cyclisierung aufgebauten Ring einzuführen benötigte man Aminoaldehyde, die in der Seitenkette eine funktionelle Gruppe tragen. Aufgrund der leichten Verfügbarkeit ist es sinnvoll, von Aminosäuren abgeleitete Aminoaldehyde einzusetzen. Es gibt mehrere natürliche Aminosäuren, die diesem Kriterium genügen (Abbildung 5.1).

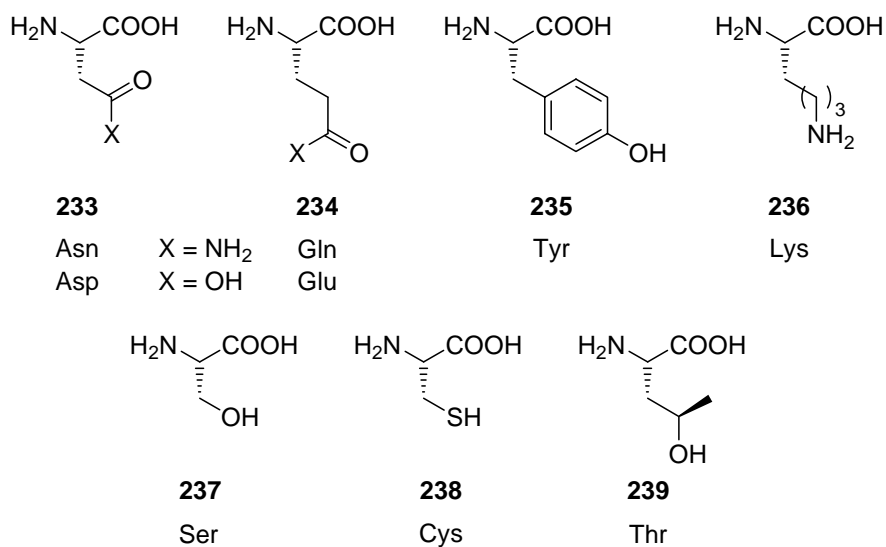


Abbildung 5.1 Natürliche Aminosäuren mit funktionalisierter Seitenkette.

Allerdings sind nicht alle gleichermaßen geeignet. Die Aminosäuren **233** (Asn, Asp) und **234** (Gln, Glu) enthalten mit der Amid- (für X = NH₂), bzw. Säurefunktion (für X = OH) Gruppen, die unter den üblichen Bedingungen der Aldehydsynthese (Reduktion der Aminosäure mit LAH) unvereinbar sind. Bei Tyrosin **235** und Lysin **236** sind die funktionellen Gruppen relativ weit vom Stereozentrum entfernt, was für die definierte Präsentation pharmakophorer Gruppen an diesen Positionen nachteilig ist. Von den übrigen Aminosäuren scheint Serin **237** am geeignetsten, da sich deren Hydroxyfunktion leichter als das Thiol des Cysteins **238** funktionalisieren lässt. Threonin **239** enthält ein Stereozentrum in der Seitenkette, was zu zusätzlichen Komplikationen führen könnte.

Es war nötig, die Hydroxyfunktion von Serin **237** geeignet zu schützen, da man bei der Reduktion zum Aminoalkohol sonst eine achirale Verbindung erhalten würde. Die Schutzgruppe sollte über den gesamten Verlauf der Synthese stabil sein, weshalb Silylschutzgruppen aufgrund der anvisierten Desulfurierung mit Samariumdiodid, welches die Entschützung der TBS-Ethers in der Valin-Seitenkette erfordert, ausscheiden (vergl. Schema 3.29, S. 49 und Text darunter). *tert*-Butylether hingegen sind unter diesen Reaktionsbedingungen stabil, lassen

sich aber auch leicht abspalten. Daher entschied man sich für die Verwendung von *O*-*tert*-Butyl-Serinal als Aminoaldehyd.

Um eine Aussage über die mögliche Verwendung als topologische Peptidmimetika treffen zu können, sollten die vier möglichen Kombinationen aus den R_S , bzw. S_S konfigurierten Cyclopentenylmethylsulfoximinen **140** / *ent*-**140** und den Aminoaldehyden **240** / *ent*-**240** synthetisiert werden (Abbildung 5.2).

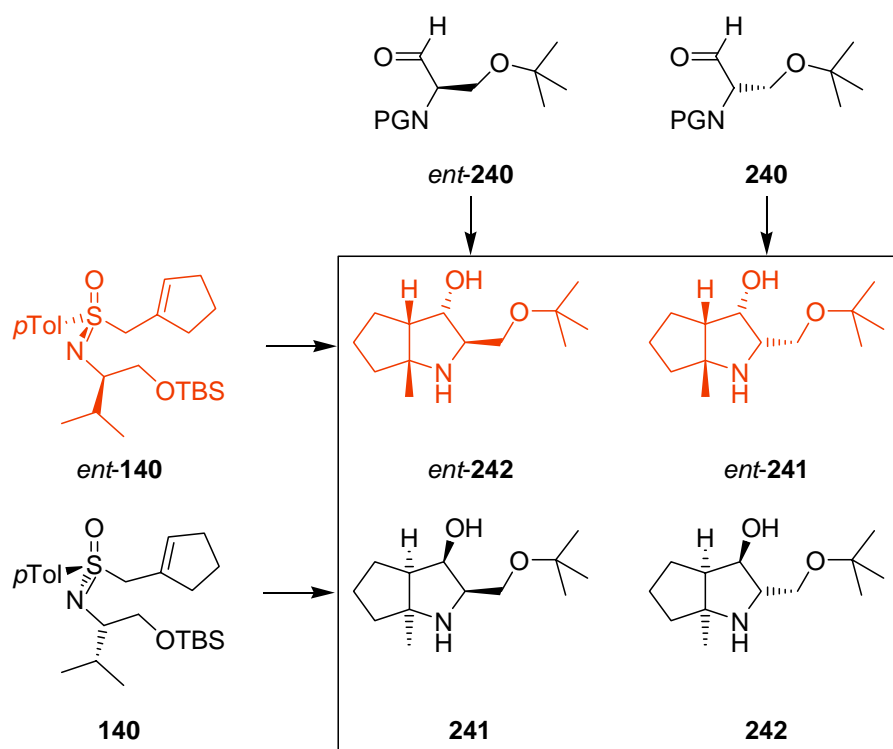


Abbildung 5.2 Zielverbindungen aus der Kombination je zweier Sulfoximine und Aminoaldehyde.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Kombinationen mit den R_S -konfigurierten Sulfoximinen *ent*-**140** durchgeführt (rot in Abbildung 5.2), während die Arbeiten mit den Enantiomeren **140** von P. Bühle parallel im Rahmen seiner Dissertation durchgeführt wurden.^[135]

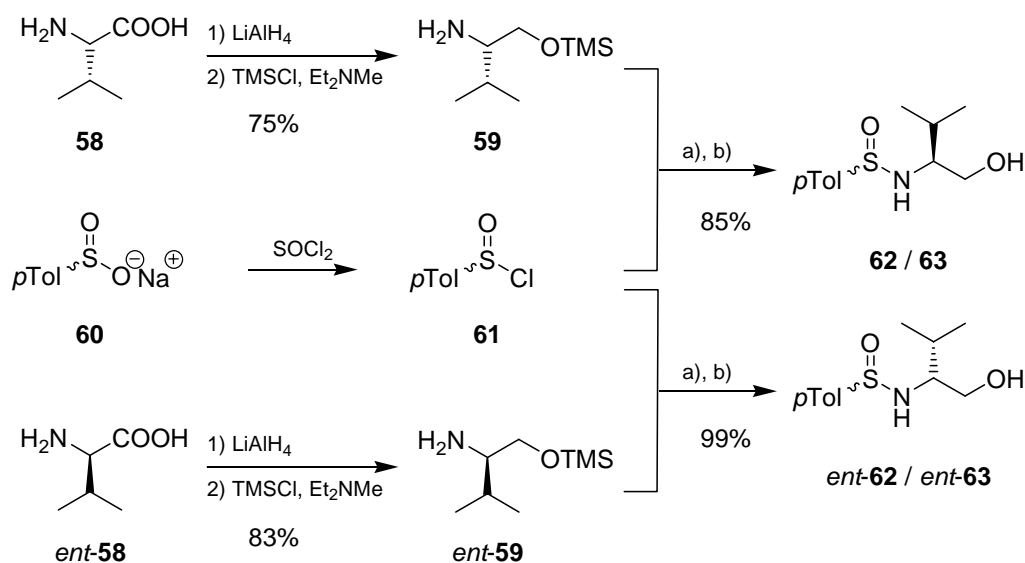
5.2 Synthese der Ausgangsverbindungen

Durch die Vorgabe, die Azacyclen **241**, **242** und deren Enantiomeren in Multigramm-Mengen zu synthetisieren, benötigte man auch die

Ausgangsverbindungen in großen Mengen. Daher wurden die Synthesen, wie im Folgenden beschrieben wird, zum Teil an diese Bedürfnisse angepasst.

5.2.1 Synthese der cyclischen Sulfonimide

Die Synthese der als Ausgangsmaterialien für *ent*-**140** benötigten cyclischen Sulfonimide **57**, bzw. *ent*-**57** folgte dem in Kapitel 3.2.1.1 angegebenen Syntheseweg. Im ersten Schritt reduzierte man Valin mit Lithiumaluminiumhydrid in THF zu Valinol (Schema 5.1). Bisherige Synthesen gingen zumeist von 200 mmol Valin aus. Eine Verdopplung der Ansatzgröße auf 400 mmol erwies sich als unproblematisch, so dass man ca. 40 g Valinol auf einmal erhält. Aufgrund der großen Mengen an Lithiumaluminiumhydrid (50 g für 400 mmol) und THF (2 l), die zur vollständigen Reduktion eingesetzt werden, erschien es zu riskant, den Ansatz weiter zu vergrößern. Für Mengen über 40 g wurde der Ansatz deshalb mehrmals durchgeführt.



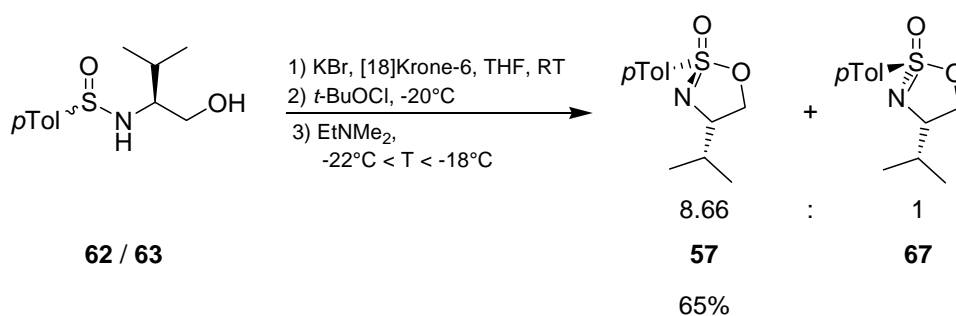
Schema 5.1 Synthese der Epimerengemische der Sulfinamide **62 / 63** bzw. *ent*-**62 / ent-63**;
a) Et₂NMe, DCM, -78 °C; b) K₂CO₃, MeOH, RT.

Die darauf folgende Schützung mit Chlortrimethylsilan zum Silylether kann in größerem Maßstab durchgeführt werden. So erhielt man aus einem Ansatz von 800 mmol direkt aus der LAH-Reduktion stammenden L-Valinols nach Destillation 600 mmol (105 g; 75%) vom O-TMS-L-Valinol **59**. Ein Versuch mit

der gleichen Menge an D-Valin lieferte das *O*-TMS-D-Valinol *ent*-**59** in 83% Ausbeute (117 g; Schema 5.1).

Die Umsetzung zu den Sulfinamiden **62** / *ent*-**62** erfolgte nach Standardprotokoll und ergab diese als 1 : 1-Epimerengemisch in 85% (**62** / **63**) bzw. 99% (*ent*-**62** / *ent*-**63**) Ausbeute.^[91] Die vergleichsweise schlechte Ausbeute für **62** / **63** ist vermutlich auf nicht vollständigen Umsatz zurückzuführen, da sonst auch das von L-Valin **58** abgeleitete Sulfinamid **62** in quantitativen Ausbeuten zugänglich ist.

Die Umsetzung zu den cyclischen Sulfonimidaten **57** bzw. *ent*-**57** wurde nach dem von B. Junker erarbeiteten Protokoll durchgeführt (Schema 5.2).^[91,92] Der größte, bislang durchgeführte Ansatz zur Cyclisierung der epimeren Sulfinamide hatte eine Größe von 200 mmol. Im Zuge dieses Syntheseproyektes wurden nun 300 g (1.2 mol) eines 1 : 1-Epimerengemisches von **62** / **63** umgesetzt.^[136] Dies stellte gewisse Anforderungen an die Apparatur. Die Synthese wurde in einem 6 l-Dreihalskolben mit 250 ml-Tropftrichter, KPG-Rührer und Tieftemperaturinnenthermometer durchgeführt. Man löste das Sulfinamid in 3.7 l wasserfreiem THF (3 ml/mmol) und gab 1.5 mol (178 g; 1.2 Äq.) fein gepulvertes wasserfreies Kaliumbromid und 3 mol% [18]Krone-6 (10 g) hinzu. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur kühlte man die Reaktionslösung auf -30 °C ab.^[137]



Schema 5.2 Synthese der cyclischen Sulfonimide **57** / **67**.

Dann tropfte man 1.37 mol (148 g; 1.1 Äq.) frisch bereitetes *tert*-Butylhypochlorit unter Lichtausschluss so zu, dass die Innentemperatur nicht über -20 °C stieg. Nach beendeter Zugabe rührte man noch 30 Minuten

und stellte dann die Innentemperatur auf genau $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein.^[138] Bei der Zugabe von zwei Äquivalenten (269 g; 2.49 mol) der Base Ethyldimethylamin ist die Kontrolle der Innentemperatur von immenser Bedeutung und muss bei dieser Temperatur im Rahmen von $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten werden.^[91,92] Eine Abweichung der Temperatur oder die Verwendung einer anderen Base (z.B. Triethylamin; vergl. Schema 3.10, S. 31) führt zu einer Verschlechterung oder gar zur Aufhebung der Selektivität bei der Bildung von **57**. Nur unter diesen exakten Bedingungen entspricht der Unterschied in den Geschwindigkeitskonstanten der Cyclisierung der Sulfonimidoylbromide **57** / **67** dem optimalen Verhältnis von $\sim 10:1$ zugunsten des gewünschten Sulfonimides **57** (siehe grüner Weg in Schema 3.10, S. 31).

Nach vollendeter Zugabe rührte man noch 30 Minuten bei dieser Temperatur und ließ dann auf Raumtemperatur erwärmen. Man goss die Reaktionsmischung danach auf zwei Liter ges. NH_4Cl -Lösung, die mit Ether überschichtet war. Anschließend gab man soviel Wasser hinzu, bis alle ausgefallenen Salze gelöst waren. Nach Phasentrennung, Extraktion der wässrigen Phase mit Ether und Trocknen über Natriumsulfat entfernte man das Lösemittel im Vakuum. Von dem Rohprodukt nahm man zur Bestimmung des Epimerenverhältnisses ein ^1H -NMR-Spektrum auf. Aus den Signalen der diastereotopen Methylenprotonen lässt sich das Verhältnis zu $8.66:1$ für das gewünschte Epimer bestimmen (Abbildung 5.3).

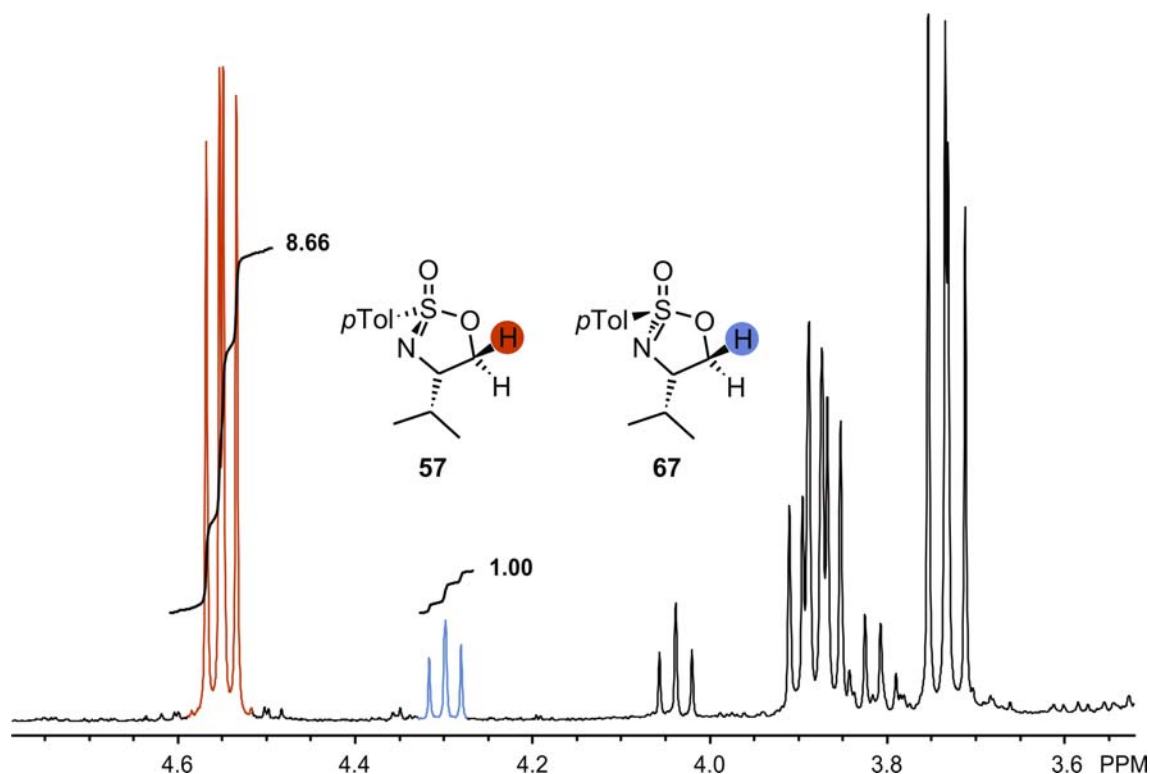


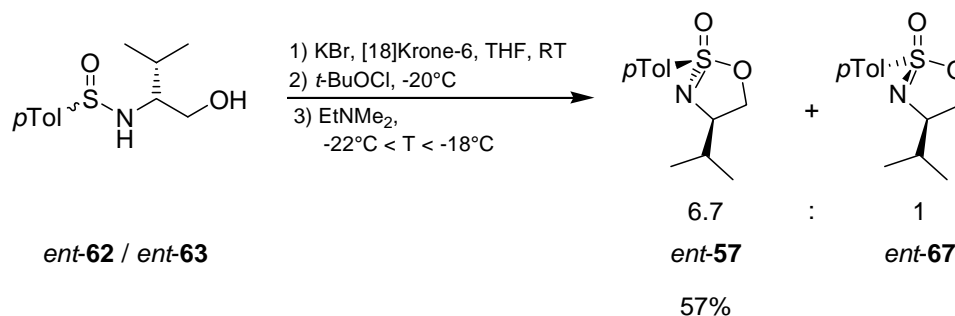
Abbildung 5.3 Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum der rohen Sulfonimide **57** / **67** (aus 300 g der Sulfonamide **62** / **63**).

Durch Rekristallisation aus *tert*-Butylmethylether und Petrolether in der Siedehitze erhielt man 142.4 g von reinem **57**. Dies entspricht einer Ausbeute von 65%, die bei diesem Ansatz auf den wahren Gehalt an Sulfinamid (ca. 75%) korrigiert wurde (Schema 5.2).[‡]

Die schlechte Ausbeute erklärt sich vermutlich aus den Verunreinigungen des Sulfinamids, welches als Spende erhalten wurde. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass die Hauptmasse des Produktes in der ersten Kristallisation fallen muss. Aus der Mutterlauge dieser Kristallisation lässt sich zumeist kein oder nur sehr wenig epimerenreines **57** kristallisieren, da in dieser Mischung das unerwünschte Epimer **67** angereichert wird, was durch Ausölen die Kristallisation von **57** behindert.

[‡] Das für diesen großen Ansatz als Spende erhaltene Sulfinamid war verunreinigt. Bei korrekter Darstellung des Sulfinamids ist keine Ausbeutekorrektur notwendig.

Bei einer Cyclisierung von 163.6 g (670 mmol) der enantiomeren Sulfinamide *ent*-**62** / *ent*-**63** bekam man aufgrund des relativ schlechten Epimerenverhältnisses von 6.7 : 1 gar nur 57% *ent*-**57** (Schema 5.3) aus der ersten Kristallisation.



Schema 5.3 Synthese der cyclischen Sulfonimide *ent*-**57** / *ent*-**67**.

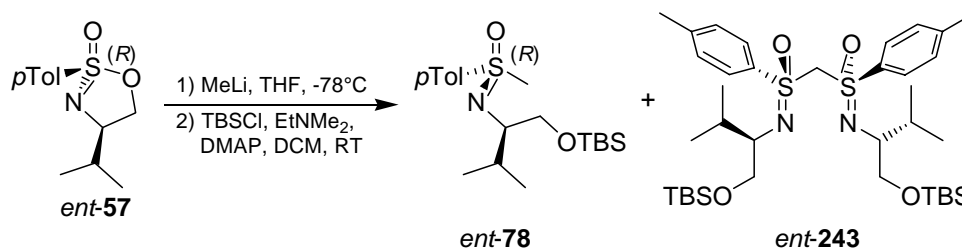
Aus der Mutterlauge ließ sich kein weiteres Produkt mehr kristallisieren. Dies unterstreicht die Bedeutung der ersten Kristallisation und eines möglichst hohen Eingangsepimerenverhältnisses.

Diesen Zusammenhang bestätigte auch ein Experiment, bei dem aus der Umsetzung von 193 mmol der Sulfinamide **62** / **63** 77% des gewünschten Epimers **57** kristallisiert werden konnten. Hier lag das Epimerenverhältnis im Rohprodukt mit 10.6 : 1 höher als bei den vorangegangenen Versuchen, was auch die bessere Ausbeute erklärt.

Die beiden Sulfonimide **57** und *ent*-**57** sind bei genauer Einhaltung der Versuchsvorschrift gut und in großen Mengen zugänglich. Auch einer weiteren Vergrößerung der Ansätze steht von Reaktionsseite nichts im Wege, allerdings war dies aufgrund der apparativen Möglichkeiten im Arbeitskreis (Kühlung von mehr als 4 l Reaktionslösung auf $-20\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$) nicht weiter möglich.

5.2.2 Synthese von Cyclopentenylmethylsulfoximin

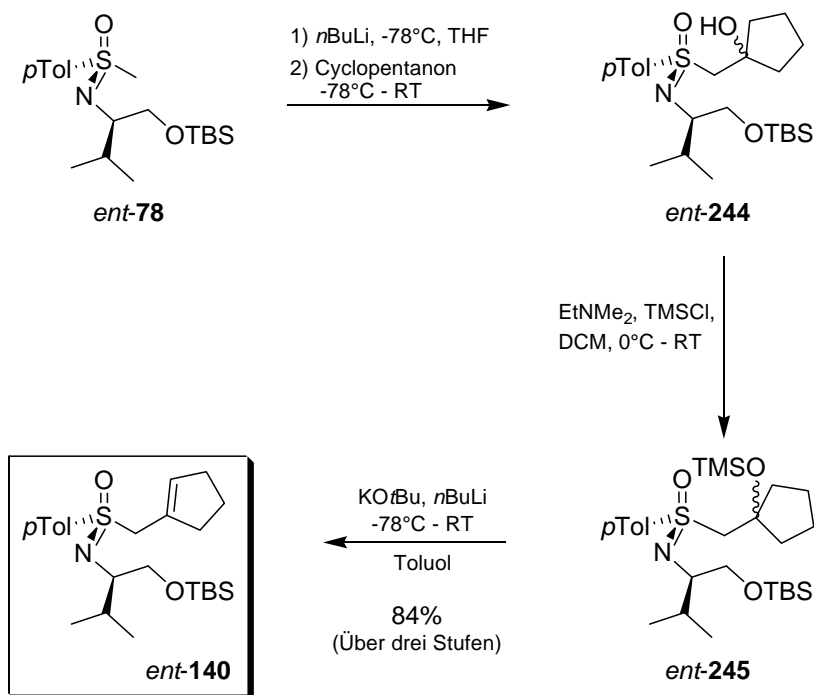
Die Öffnung des Sulfonimides *ent*-**57** erfolgte bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in THF mit Methyllithium unter Inversion der Konfiguration zum Methylsulfoximin *ent*-**78** (Schema 5.4).



Schema 5.4 Öffnung von *ent*-57 unter Inversion zum Methylsulfoximin *ent*-78 und Bildung des Methylen-*bis*-Sulfoximins *ent*-243.

Trotz Inversion bleibt die absolute Konfiguration des Schwefels wegen eines Prioritätenwechsels die selbe. Das erhaltene Rohprodukt wurde direkt in den *t*-Butyldimethylsilylether überführt, da sich so das als Nebenprodukt gebildete Methylen-*bis*-Sulfoximin *ent*-243 leichter abtrennen ließ. Für die Bildung des Nebenproduktes war die Zugabegeschwindigkeit entscheidend. Bei den zumeist durchgeführten Ansätzen von 40 mmol erwies sich eine Zugabezeit von 30 Minuten als optimal. So ließen sich für *ent*-78 Ausbeuten von 86% mit nur 4% Nebenprodukt *ent*-243 erreichen.

Die Umsetzung zum Cyclopentenylmethylsulfoximin *ent*-140 erfolgte bisher als one-pot-Sequenz mit Ausbeuten von ca. 60%. Um diese Ausbeuten zu steigern, wandte man hier die Erfahrungen bei der Synthese des mit dem Hydrochinon-Linker modifizierten Cyclopentenylmethylsulfoximins *ent*-140 an (vergl. Schema 4.19 und Text S. 74). Die Synthese wurde in Einzelschritte unterteilt, wobei zwar eine wässrige Aufarbeitung, aber keine chromatographische Reinigung der Zwischenprodukte stattfand (Schema 5.5).



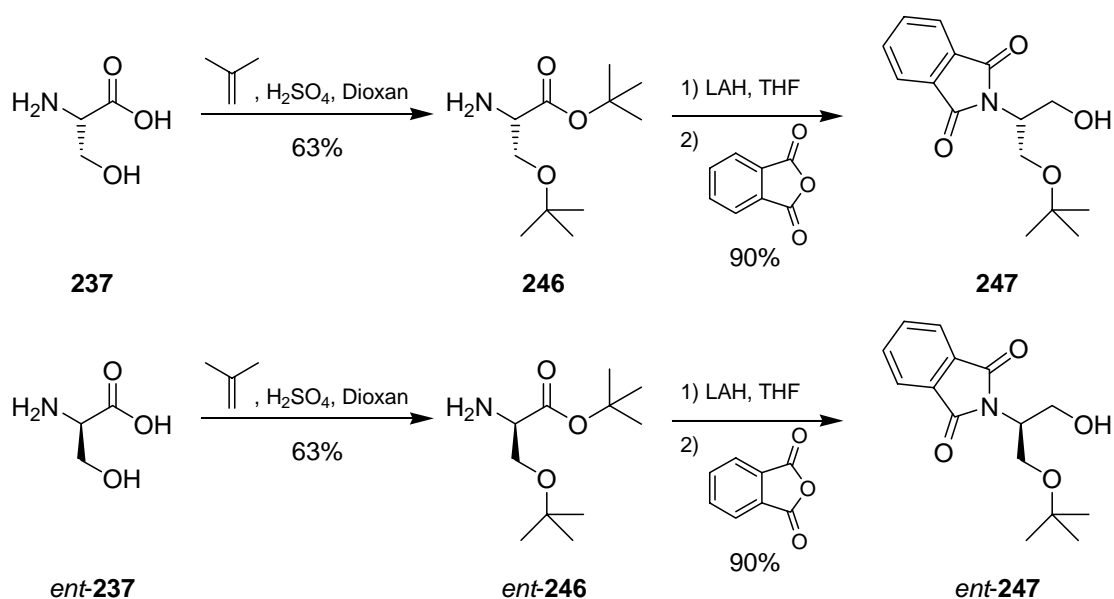
Schema 5.5 Darstellung von Cyclopentenylmethylsulfoximin **ent-140** nach neuer Methode.

Auch hier sollte zwecks besserer Eliminierung und Equilibrierung zur endocyclischen Doppelbindung eine andere Base als n -Butyllithium zur Verwendung kommen. Die vollständige Umsetzung in das gewünschte Produkt mit der endocyclischen Doppelbindung über das zunächst gebildete Vinylsulfoximin ist entscheidend, da eine Aufreinigung durch Chromatographie wegen der sehr geringen Unterschiede der R_F -Werte der beiden Olefine fast unmöglich ist. Da die Verwendung der Schlosser-Lochmann-Superbase bei der Synthese von **215** erfolgreich war (siehe Schema 4.20 S. 74), setzte man diese auch hier ein. Dadurch ließ sich die Ausbeute bei Ansatzgrößen von 34 mmol von 60% auf 84% steigern. Auch die Cyclopentenylmethylsulfoximine **ent-140** sind also in großer Menge und in sehr guten Ausbeuten leicht zugänglich.

5.2.3 Synthese der Aminoaldehyde

Für die Synthesesequenz wurden auch große Mengen der Aminoaldehyde **ent-240** bzw. **240** benötigt. In Voruntersuchungen hatte sich herausgestellt, dass die Verwendung der Phthalimid-Schutzgruppe gegenüber der bislang zumeist verwendeten Fmoc-Schutzgruppe hier vorteilhaft ist.^[135] Die zur Synthese der

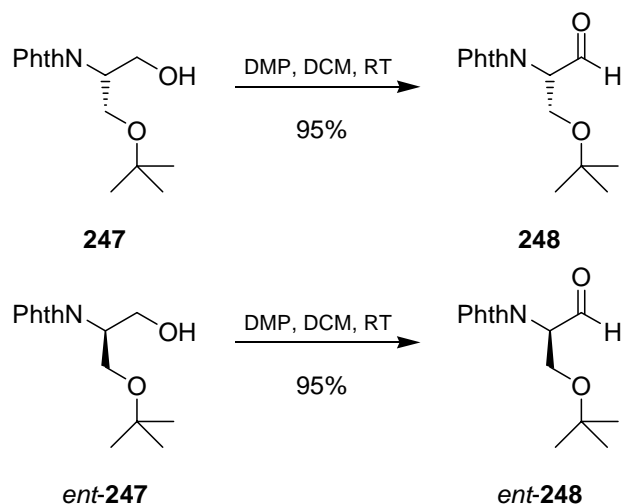
Aminoaldehyde benötigten geschützten Aminoalkohole **247** bzw. *ent*-**247** wurden von J. Kühl dargestellt (Schema 5.6).^[139]



Schema 5.6 Synthese der Aminoalkohole **247** (bzw. *ent*-**247**) durch J. Kühl.

Ausgehend von der Aminosäure L- bzw. D-Serin (**237** bzw. *ent*-**237**) überführte er zuerst die freie Hydroxygruppe und die Säurefunktion in den *tert*-Butylether bzw. -ester **246** bzw. *ent*-**246**. Aus der anschließenden Reduktion des Esters mit Lithiumaluminiumhydrid erhielt er nach Schützung der Aminofunktion mit Phthalsäureanhydrid die gewünschten Aminoalkohole **247** bzw. *ent*-**247** in einer Gesamtausbeute von jeweils 57%.

Die Oxidation zu den *N*-Phth-*O*-*tert*-Butyl-geschützten Aminoaldehyden wurde aufgrund der Racemisierungsgefährdung α -chiraler Aminoaldehyde erst direkt vor der weiteren Umsetzung mit Dess-Martin-Periodinan durchgeführt (Schema 5.7).^[104,105]

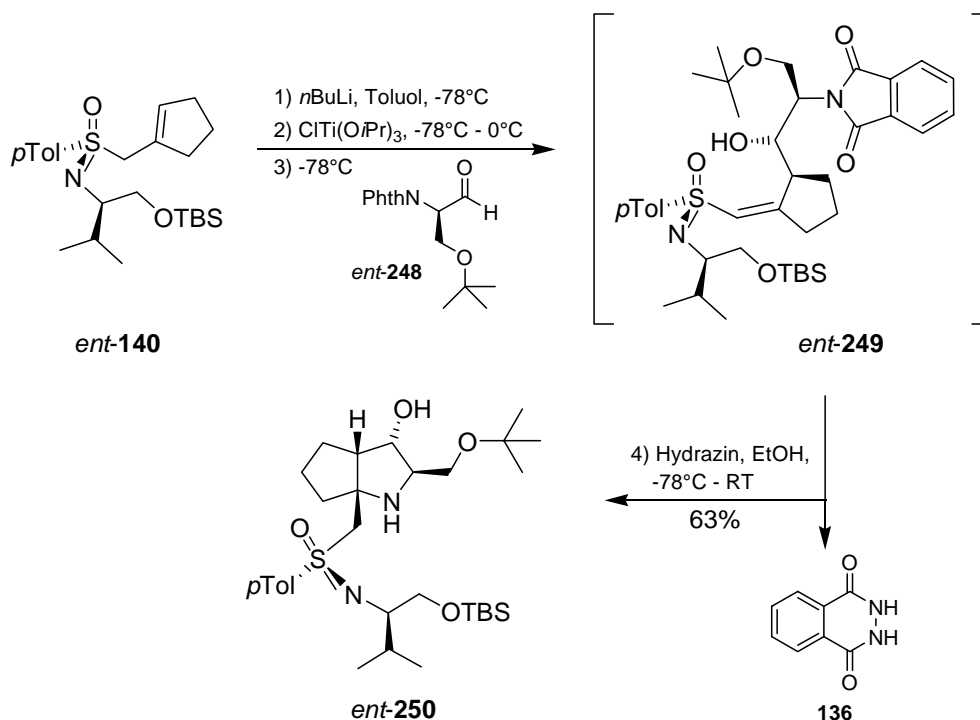


Schema 5.7 Oxidation zu den Aminoaldehyden **248** / **ent-248** mit Dess-Martin-Periodinan (DMP).

Die in kleinerem Maßstab von 1-5 mmol durchgeführten Oxidationen verliefen problemlos, während bei größeren Ansätzen von 20-30 mmol nach der üblichen Reaktionsdauer von einer Stunde manchmal kein Umsatz detektierbar war. Da die Beschleunigung der DMP-Oxidation durch Wasser bekannt ist, wurden einige Tropfen Wasser hinzugegeben.^[140] Danach verliefen diese Reaktionen dann schnell und ebenfalls fast quantitativ. Vermutlich reichte dort das aus der Umgebungsluft einkondensierte Wasser nicht aus, um die Reaktion ausreichend zu beschleunigen.

5.3 Umsetzungen zu den Azabicyclen

In dieser Arbeit sollten die Grundgerüste, die von dem R_S , R_C konfigurierten Cyclopentenylmethylsulfoximin **ent-140** abstammen, synthetisiert werden (**ent-242** und **ent-241** in Abbildung 5.2, S. 87). Zuerst setzte man **ent-140** mit dem ebenfalls R -konfigurierten Aldehyd **ent-248** um (Schema 5.8).



Schema 5.8 Umsetzung von *ent*-140 mit dem *R*-konfigurierten Aldehyd *ent*-248 zum Azabicyclus *ent*-250.

Nach Deprotonierung von *ent*-140 in Toluol bei -78 °C und anschließender Transtitanierung bei 0 °C wurde der Aldehyd *ent*-248 bei -78 °C zugetropft. Nach zweistündiger Reaktionsdauer gab man zur Entfernung der Phthalimid-Schutzgruppe und somit zur Einleitung der Michael-artigen Cyclisierung des intermediär entstandenen Vinylsulfoximins *ent*-249 80%ige wässrige Hydrazinlösung mit Ethanol verdünnt hinzu und ließ über Nacht auf Raumtemperatur auftauen. Durch Zugabe von Ether sorgte man für eine vollständige Fällung des entstandenen 2,3-Dihydro-phthalazin-1,4-dions **136**, das dann durch Filtration leicht entfernt werden konnte. Nach Chromatographie erhielt man *ent*-250 in guter Ausbeute (63%). Von *ent*-250 konnte die in Abbildung 5.4 gezeigte Kristallstruktur erhalten werden.

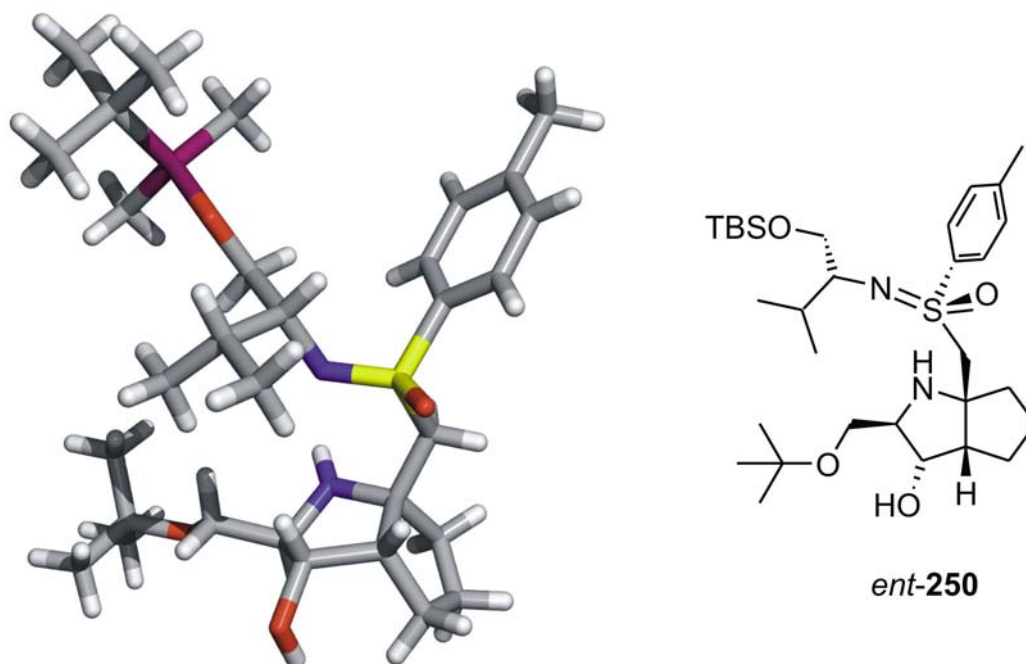


Abbildung 5.4 Kristallstruktur von Azabicyclus *ent*-250 mit chiralem Sulfoximinauxiliar.

Die Umsetzung des Cyclopentenylmethylsulfoximins *ent*-140 mit dem enantiomeren Aldehyd **248** unter den gleichen Bedingungen führte nicht zu dem erwarteten Produkt. Man erhielt nach Chromatographie einen Feststoff, der im ^1H -NMR-Spektrum Signale aufwies, die Verunreinigungen durch das 2,3-Dihydro-phthalazin-1,4-dion **136** ähnelten. Eine weitergehende Untersuchung durch Aufnahme von 2D-NMR-Spektren ergab, dass es sich nicht um eine Verunreinigung handelte, sondern um zur isolierten Substanz gehörige Signale.

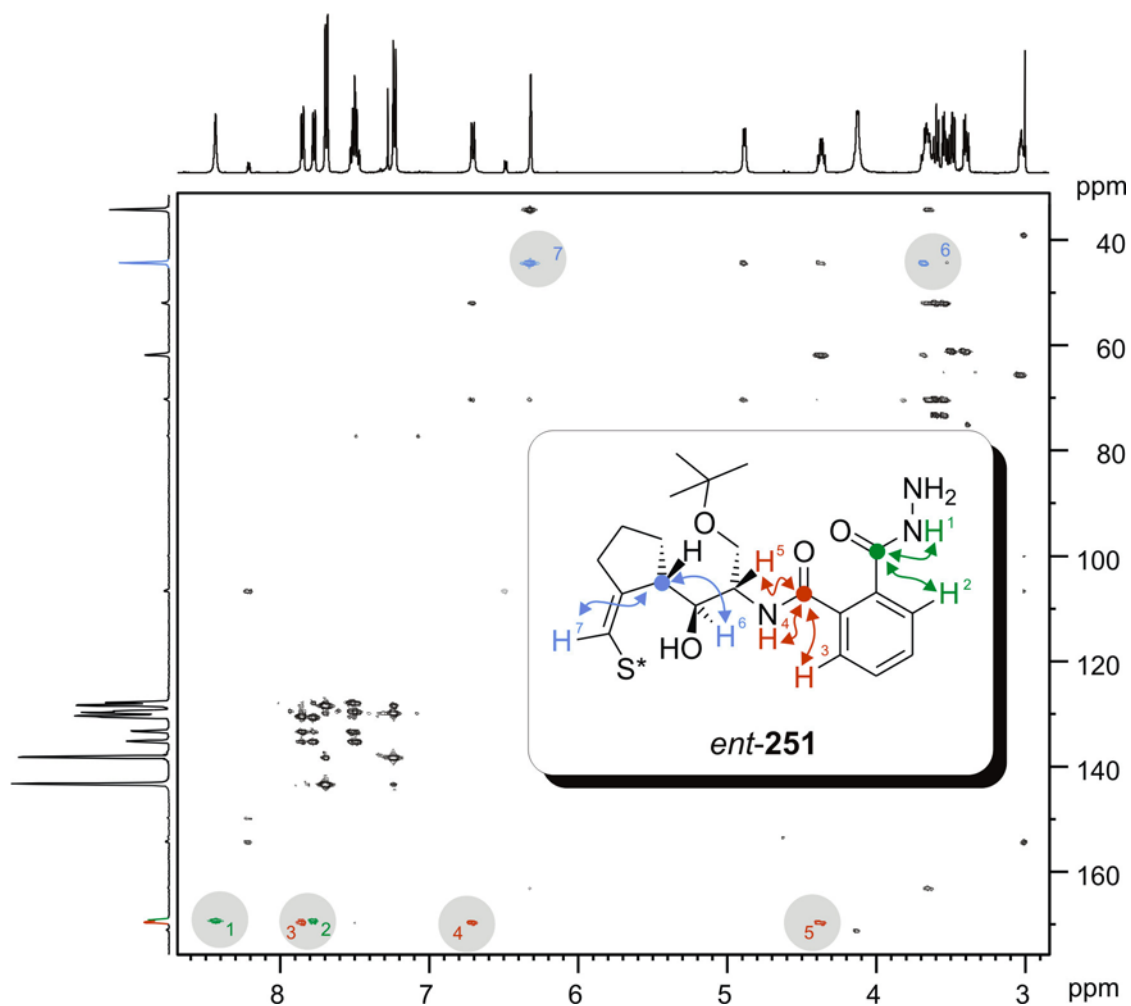


Abbildung 5.5 Ausschnitt aus dem ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum des Vinylsulfoximins *ent*-**251**; Die Farbe kodiert für den entsprechenden Kohlenstoff; Die korrelierenden Protonen werden durch die in der Zeichnung gegebenen Ziffern bezeichnet. Das chirale Sulfoximinauxiliar ist hier mit S* abgekürzt.

Im Ausschnitt aus dem ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum von *ent*-**251** (Abbildung 5.5) erkennt man die ^{13}C -Signale der beiden unterschiedlichen Carbonylgruppen (rot und grün in Abbildung 5.5) und ihren Korrelationen mit den entsprechenden Amid-Protonen H^4 und H^1 . Desweiteren lassen sich die Korrelationen der rot eingefärbten Carbonylgruppe sowohl in den aromatischen Ring (H^3) als auch zum Proton H^5 beobachten. Das stark tieffeldverschobene Signal von H^7 und dessen Korrelation zum blau markierten Kohlenstoff zeigt, dass es sich um das hier gezeigte nicht cyclisierte

Vinylsulfoximin *ent*-**251**, mit lediglich zum Phthalhydrazid geöffneter Phthalimid-Schutzgruppe, handelt.

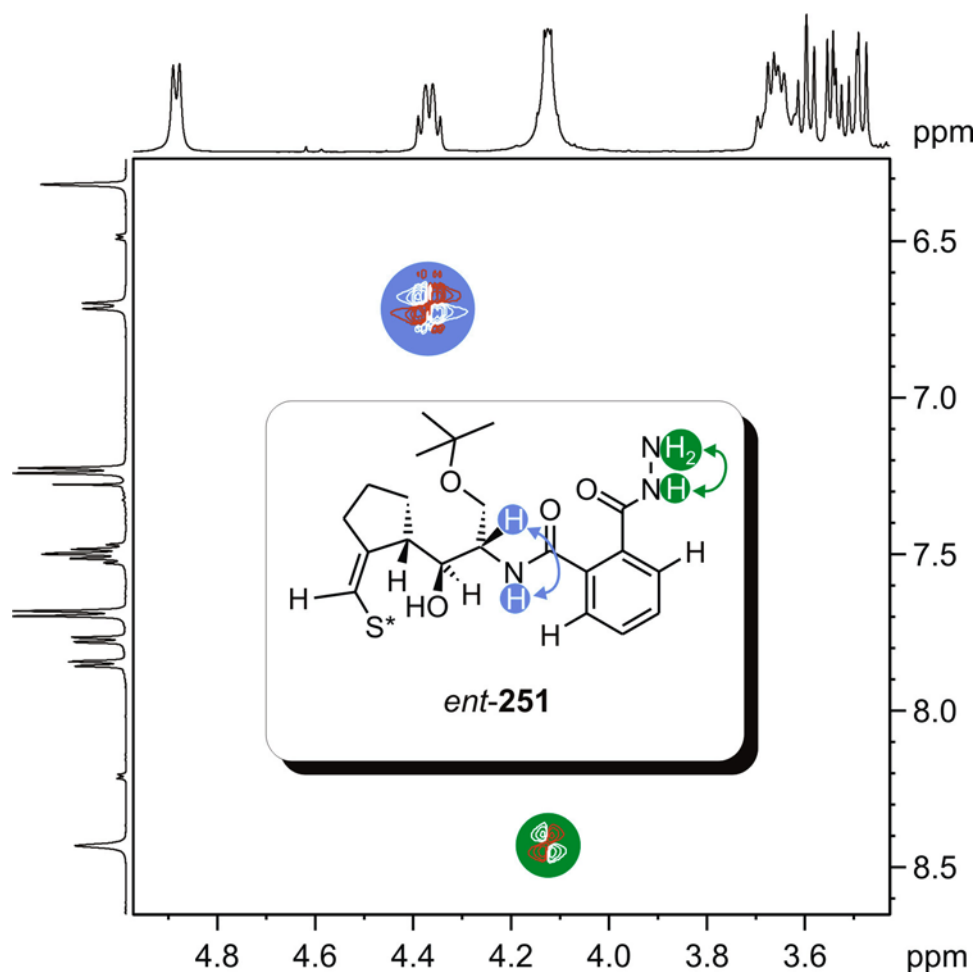
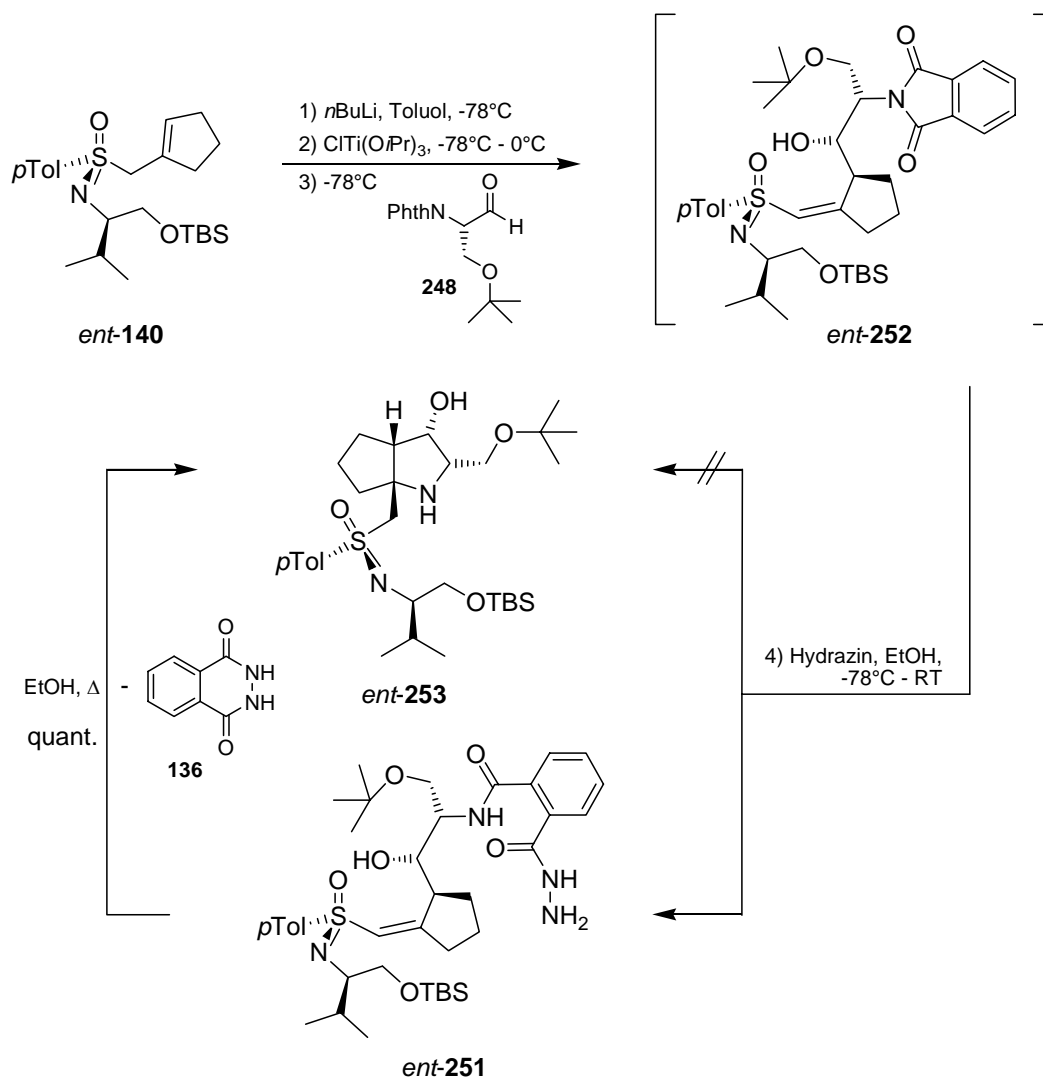


Abbildung 5.6 Ausschnitt aus dem ^1H - ^1H -COSY-Spektrum von *ent*-**251**.

Dies belegt auch das grün unterlegte Signal des ^1H - ^1H -COSY-Spektrums zwischen den Protonen der Hydrazid-Gruppe in Abbildung 5.6. Das blau unterlegte Signal bestätigt zusätzlich, dass das geöffnete Phthalhydrazid noch an dem Vinylsulfoximin gebunden ist.

Diesen Befund bestätigt auch ein Massenspektrum, dass das korrekte Massenverhältnis m/z von 743.3 ergab.



Schema 5.9 Umsetzung zum Azabicyclus *ent-253*.

Offensichtlich konnte das Hydrazin unter den Reaktionsbedingungen die Phthalimidgruppe des intermediär entstandenen geschützten Vinylsulfoximins *ent-252* zwar zum Hydrazid *ent-251* öffnen, allerdings findet der intramolekulare Angriff, der unter Abspaltung von **136** die Cyclisierung zu *ent-253* einleitet, nicht statt (Schema 5.9).

Erhitzt man jedoch *ent-251* in Ethanol für zwei Stunden zum Rückfluss kann man die Cyclisierung zum Phthalhydrazid erzwingen, das *N*-Nukleophil wird freigesetzt und man erhält den gewünschten Azabicyclus *ent-253* in befriedigender Ausbeute. Diese Beobachtung konnte von P. Bühle bei dem entsprechenden Enantiomer *ent-253* bestätigt werden.^[135]

Vermutlich handelt es sich hierbei um einen sterischen Effekt, der durch die unterschiedliche Konfiguration am Zentrum des ehemaligen Aldehydes hervorgerufen wird.

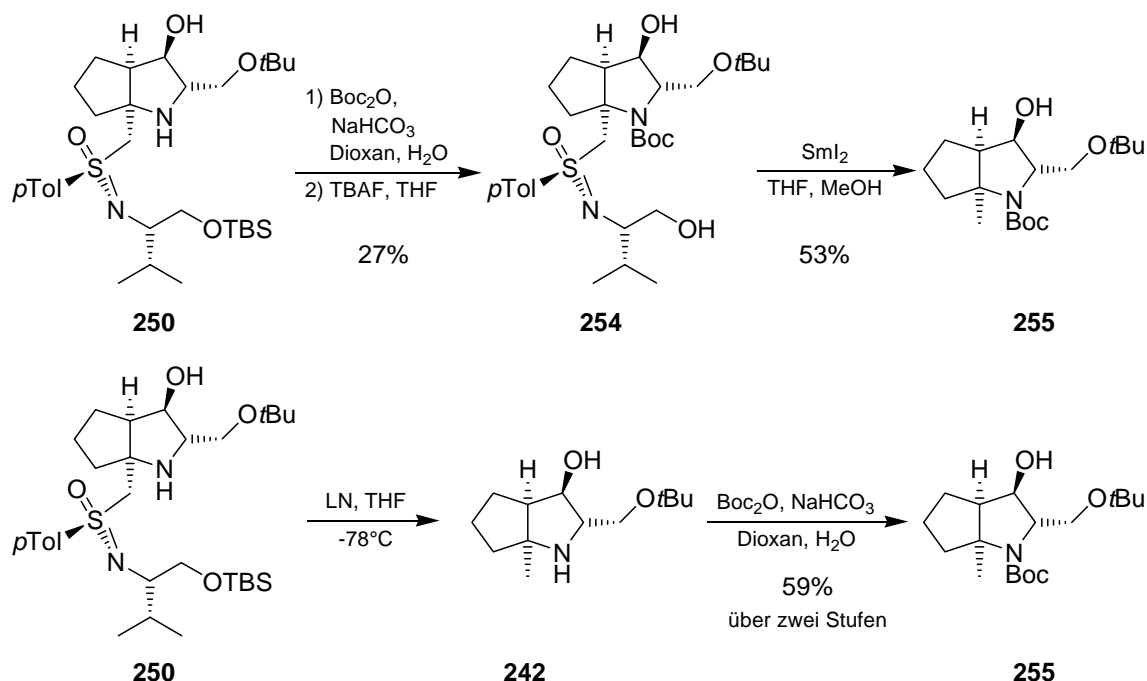
5.4 Entfernung des chiralen Auxiliars

Nach der erfolgreichen Darstellung der beiden Azabicyclen *ent*-**242** und *ent*-**241** musste zur Vollendung der Synthese das chirale Auxiliar entfernt werden. Die zu diesem Zeitpunkt am breitesten anwendbare Methode war die von B. Junker entwickelte Methode zur Desulfurierung mit Samariumdiodid.^[91] Um gute Ausbeuten zu erhalten, ist die Entschützung der Silylschutzgruppe in der Seitenkette erforderlich. Desweiteren ist die Einführung der Boc-Schutzgruppe am Amin-Stickstoff zur Vermeidung ringgeöffneter Produkte notwendig (siehe Kapitel 3.2.5, S.49).

Eine weitere Methode, die erfolgreich zur Desulfurierung von Azacyclen eingesetzt wurde, ist die von T. Heinrich entwickelte Entschwefelung mit Lithiumnaphthalenid (LN).^[108] Hier ist keine weitere Vorbehandlung des Eduktes nötig, allerdings liefert diese Methode unterschiedliche Mengen des nicht gewünschten ringgeöffneten Produktes als Nebenprodukt.

5.4.1 Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid

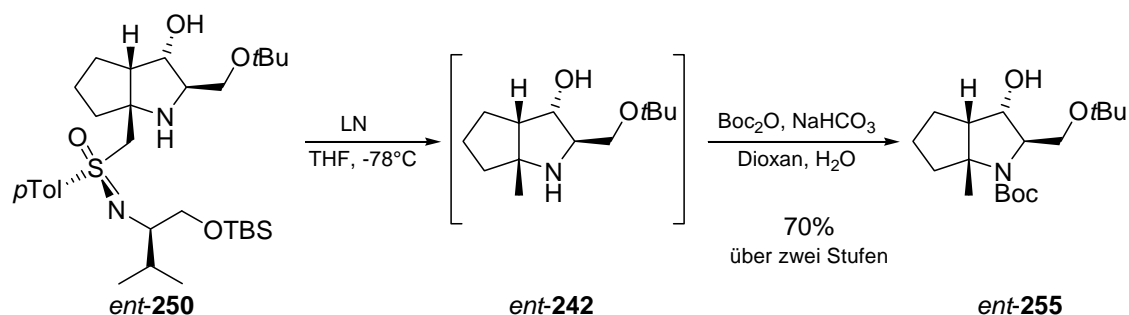
Als erstes sollte der Bicyclus *ent*-**250** desulfuriert werden. P. Bühle fand in einem Vorversuch am enantiomeren Azabicyclus **250**, dass sich die Desulfurierung mit Samariumdiodid mit einer Ausbeute von 53% realisieren ließ (Schema 5.10).^[135]



Schema 5.10 Desulfurierung des Azabicyclus **250** von P. Bühle mit Sml_2 bzw. Lithiumnaphthalenid.^[135]

Die vorher notwendige Sequenz aus Boc-Schutz und Desilylierung gelang ihm nur in unbefriedigenden 27% Ausbeute, so dass die Gesamtsequenz zu **255** in ebenfalls unbefriedigenden 14% verlief. Besser gelang die Entschwefelung mit Lithiumnaphthalenid, die inklusive der nachfolgenden Schützung als *tert*-Butylcarbamate zu **255** in guten 59% Ausbeute verlief.^[135]

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Desulfurierung mit Lithiumnaphthalenid durchgeführt (Schema 5.11).



Schema 5.11 Desulfurierung von *ent*-**250** mit Lithiumnaphthalenid und anschließender Boc-Schutz.

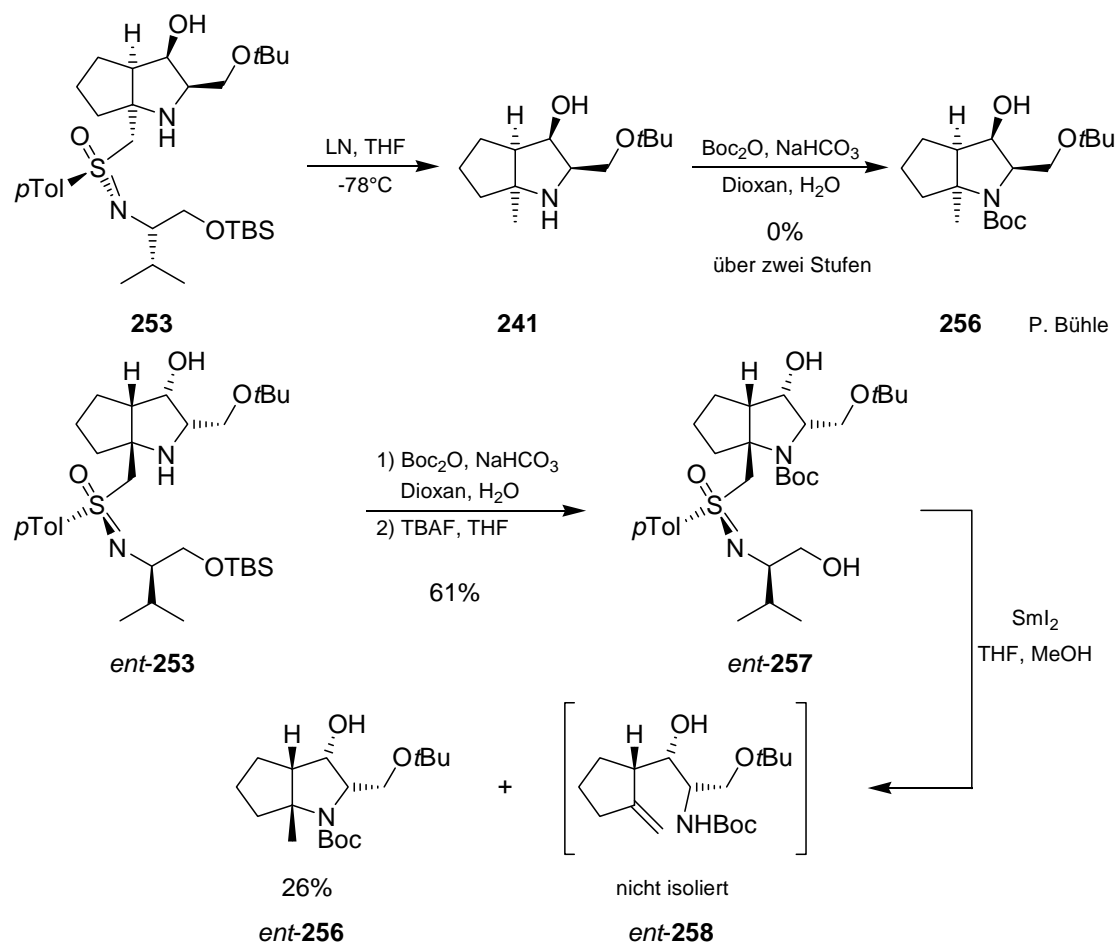
Diese gelang durch Zutropfen der Lithiumnaphthalenid-Lösung bei -78°C bis zum Farbumschlag und man erhielt nach anschließendem Schutz des

Ringstickstoffes als *tert*-Butylcarbammat **ent-255** mit einer sehr guten Ausbeute von 70%. Offensichtlich tritt bei diesem Molekül auch nicht vermehrt das Problem der β -Eliminierung zum ringgeöffneten Produkt auf. Neben der deutlich besseren Ausbeute bietet diese Methode den weiteren Vorteil der Einsparung einer Stufe, da eine Entschützung der Hydroxyfunktion nicht notwendig ist.

5.4.2 Desulfurierung mit Samariumdiiodid

Zur Desulfurierung der Azabicyclen **253** / **ent-253** wurden ebenfalls Vorversuche mit beiden Desulfurierungsmethoden durchgeführt.

Hier konnte P. Bühle bei der Desulfurierung von **253** mit Lithiumnaphthalenid nach anschließender Schützung des Ringstickstoffes das gewünschte Produkt **256** nicht isolieren (Schema 5.12).^[135]



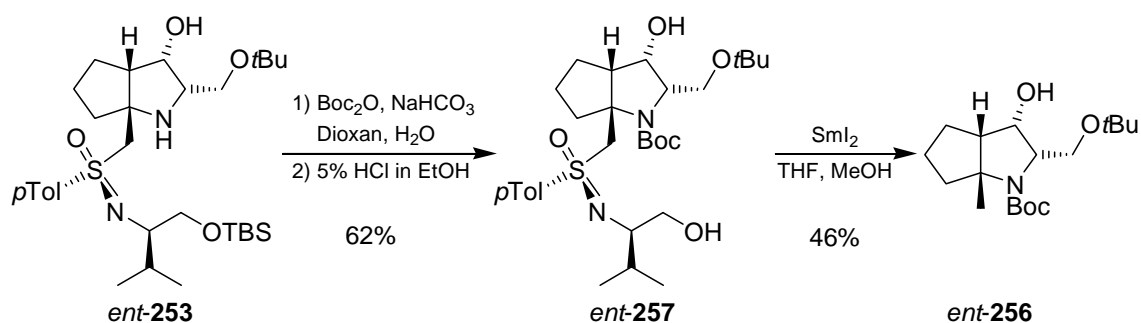
Schema 5.12 Vorversuche zur Desulfurierung der Bicyclen **256** / **ent-256** mit LN und SmI_2 .

Dies zeigt auch die schon bei der Entschützung der Phthalimid-Schutzgruppe und der nachfolgenden Michael-Reaktion aufgetretenen Reaktivitätsunterschiede zwischen den epimeren Bicyclen.

Die für die Desulfurierung mit Samariumdiodid notwendige Desilylierung der Valin-Seitenkette von **ent-253** und der folgende Schutz des Ringstickstoffes als *tert*-Butylcarbammat zu **ent-257** gelangen in guten 61% über beide Stufen. Die Desulfurierung mit Samariumdiodid lieferte den gewünschten Bicyclus **ent-256** in diesem Vorversuch nur in unbefriedigenden 26%, wobei sich aber 39% des Eduktes **ent-253** reisolieren ließen. Der Rest bestand vermutlich aus dem sehr polaren ringgeöffneten Produkt **ent-258**, das nicht isoliert werden konnte.

Aufgrund dieser Vorversuche wurde die Desulfurierung von **253** / **ent-253** mit Samariumdiodid durchgeführt.

Hierzu musste zunächst die TBS-Schutzgruppe entfernt werden. In den vorangegangenen Versuchen verwendete man Tetrabutylammoniumfluorid zur Entschützung, was aber bei größeren Ansätzen aus Kostengründen nicht sinnvoll ist. Eine günstige Alternative ist die Verwendung von HCl in Ethanol, welche sich auch hier problemlos anwenden ließ (Schema 5.13).



Schema 5.13 Desulfurierung von *ent*-253 mit SmI_2 zum fertigen Grundgerüst *ent*-256.

Das nach der Desilylierung gewonnene Rohprodukt wurde dann unter Standardbedingungen als *tert*-Butylcarbammat geschützt. Nach Aufreinigung erhielt man den desilylierten Azabicyclus *ent*-257 in einer guten Ausbeute von 62%. Die anschließende Desulfurierung verlief im größeren Maßstab deutlich besser als in dem Vorversuch, und man erhielt den Azabicyclus *ent*-256 in 46% Ausbeute. Die höhere Ausbeute resultiert eventuell aus einer besseren Synthese des Samariumdiiodids, das nach Standardprotokoll aus Samariumpulver und Diiodethan in trockenem THF erhalten wurde. Die Reaktion wies einen sehr unterschiedlichen zeitlichen Verlauf auf. So stellte sich die typische blaue Farbe, welche die vollständige Umsetzung anzeigt, einmal nach 2.5 Stunden, ein andermal aber erst nach 5 Stunden ein. Eine Verbesserung könnte hier eine Darstellung des Samariumdiiodides im Ultraschall darstellen, die dann statt mehreren Stunden nur 15 Minuten benötigt.^[141]

Von beiden Azabicyclen konnten Kristallstrukturen erhalten werden (Abbildung 5.7).

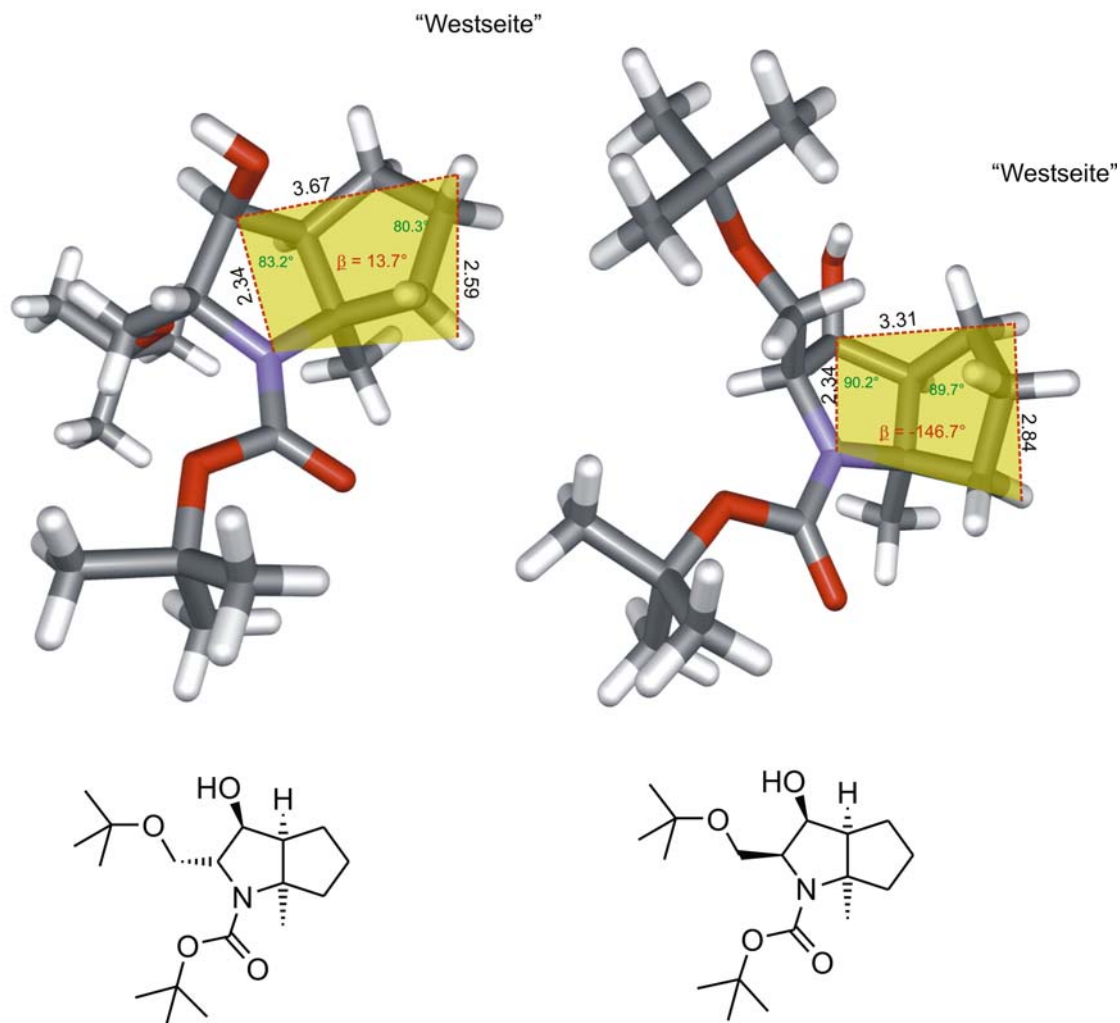


Abbildung 5.7 Kristallstrukturen der Azabicyclen *ent*-255 (links) und *ent*-256 (rechts).

Daraus konnten gemäß der in Abbildung 1.6 (Seite 9) gezeigten Vereinfachung von β -Turns nach Ball et al.^[32] die Pseudotorsionswinkel β für beide Verbindungen bestimmt werden. Für *ent*-255 beträgt $\beta = 13.7^\circ$ und für *ent*-256 $\beta = -146.7^\circ$. Die Abstände stimmen zum großen Teil recht gut mit den von Ball in Peptiden und Proteinen gefundenen Werten überein. Anhand der Positionen der die beiden Ebenen bildenden Atome kann man sehen, dass es nach diesem Konzept zwingend erforderlich ist, in die in Abbildung 5.7 gezeigte jeweils rechte, unsubstituierte Seite des Moleküls (die sogenannten „Westseite“) weitere Funktionalitäten einzuführen, um die zwei wichtigen pharmakophoren Gruppen eines β -Turns nachzubilden. Die Funktionalisierung der sogenannten „Westseite“ wurde von P. Bühle im Rahmen seiner Dissertation begonnen.^[135]

Die Kristallstrukturen lieferten wertvolle Strukturdaten für eine potentielle Anwendung dieser oder ähnlicher Azabicyclen in der Wirkstoffforschung.

6 Versuche zur Anbindung pharmakologisch interessanter Gruppen

In diesem Kapitel werden die Versuche zur Dekoration der in Kapitel 5 synthetisierten Grundgerüste mit pharmakodynamisch interessanten Gruppen beschrieben. Die Synthese der Grundgerüste, wie auch die hier beschriebenen Dekorationen wurden in einer Kooperation mit der Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, durchgeführt. Deren Interesse an Neurokinin-Antagonisten motivierte diese Arbeit.

Deswegen wird zunächst ein kurzer Überblick über Neurokinine und bereits bekannte Agonisten und Antagonisten gegeben.

6.1 Neurokinine und Neurokinin-Agonisten und -Antagonisten

Neurokinine gehören zu den Tachykininen, einer Familie von Neuropeptiden, die alle den gleichen lipophilen C-Terminus enthalten (-Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂). Sie binden an mindestens drei unterschiedliche, zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (G-protein coupled receptor GPCR) gehörenden Rezeptorsubtypen, die mit NK₁, NK₂ und NK₃ bezeichnet werden. Deren natürliche Agonisten sind Substance P (SP), Neurokinin A (NKA) und Neurokinin B (NKB; Abbildung 6.1).^[142]

SP	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln- <i>Phe</i> -Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂
NKA	His-Lys-Thr-Asp-Ser- <i>Phe</i> -Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
NKB	Asp-Met-His-Asp-Phe- <i>Phe</i> -Val-Gly-Leu-Met-NH ₂

Abbildung 6.1 Aminosäuresequenz der Neurokinine Substanz P (SP), Neurokinin A (NKA) und Neurokinin B (NKB).

Die Tachykinine vermitteln als Neuromodulatoren und -transmitter eine Reihe von biologischen Effekten. So ist zum Beispiel SP beteiligt an der Pathophysiologie von Asthma, Schmerz,^[143,144] Migräne, Cystitis, Psoriasis, entzündlichen Darmkrankheiten, Erbrechen (Emesis),^[145] Angst^[146] und

Schizophrenie.^[147] Die daraus folgenden breiten Anwendungsmöglichkeiten für selektive NK₁-Antagonisten führten dazu, dass seit den frühen 1990er Jahren zahlreiche Forschergruppen in Wissenschaft und Industrie Anstrengungen zur Synthese solcher Verbindungen unternahmen. Aufgrund der bekannten Probleme peptidischer Verbindungen als Wirksubstanzen, wie zum Beispiel die geringe Bioverfügbarkeit, konzentrierten sich die Bemühungen vor allem auf nichtpeptidische Antagonisten. Der erste im Biotest hochaffine nicht-peptidische Antagonist war das von Pfizer gegen Schmerzen entwickelte CP-96,345 **259**.^[148]

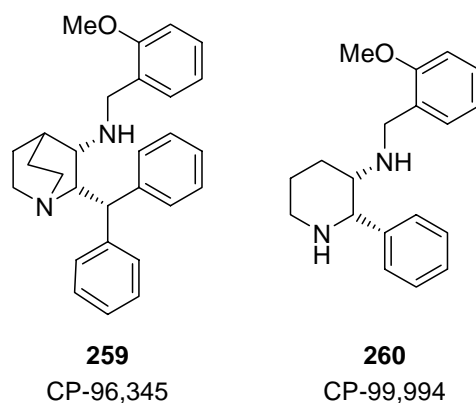


Abbildung 6.2 Die wirksamen NK₁-Antagonisten CP-96,345 **259** und CP-99,994 **260**.

Allerdings ließen sich die Ergebnisse des Assays nicht auf den Menschen übertragen, da hier vermutlich noch andere Mechanismen der Nozirezeption zum Tragen kommen. ^[149]

Ein weiteres Anwendungsgebiet ergab sich aus der Entdeckung der antiemetischen Wirkung von CP-99,994 **260** (Abbildung 6.2).^[150]

Da die verzögerte Emesis nach Gabe von Chemotherapeutika eine gravierende Nebenwirkung in der Krebstherapie ist, gab es großes Interesse an der Entwicklung eines potenten Gegenmittels. Die daraufhin unternommenen Anstrengungen führten zur unabhängigen Entdeckung mehrerer wirksamer Antagonisten, so zum Beispiel von Pfizer CP-122,721 **261**,^[151,152] von Glaxo-Wellcome GR-205,171 **262** (Vofopitant)^[153] und von Merck, Sharp & Dohme L-742,694 **263** (Abbildung 6.3).^[154]

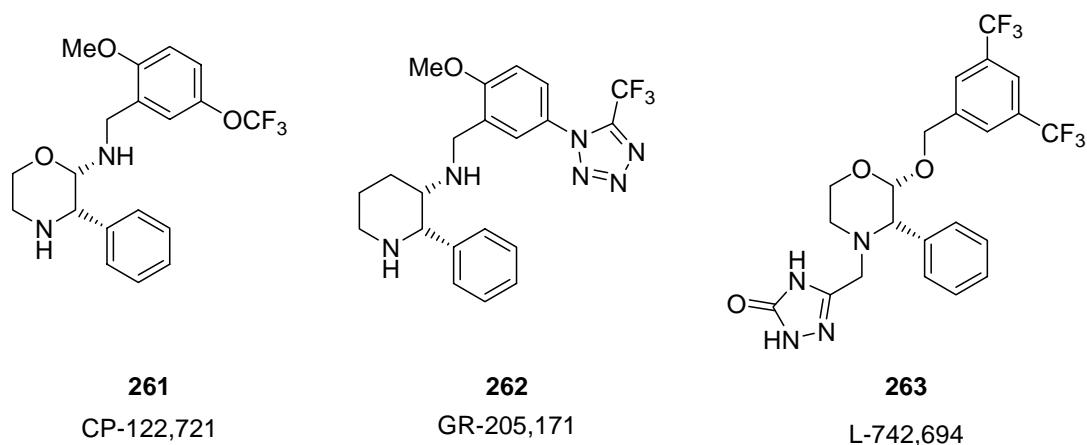


Abbildung 6.3 Verschiedene zur Behandlung verzögerter Emesis entwickelter NK₁-Antagonisten.

L-742,694 wurde zu MK-869 **264** weiterentwickelt, einem auch in klinischen Studien hochwirksamen Inhibitor Cisplatin-induzierter verzögerter Emesis (Abbildung 6.4).^[145,155]

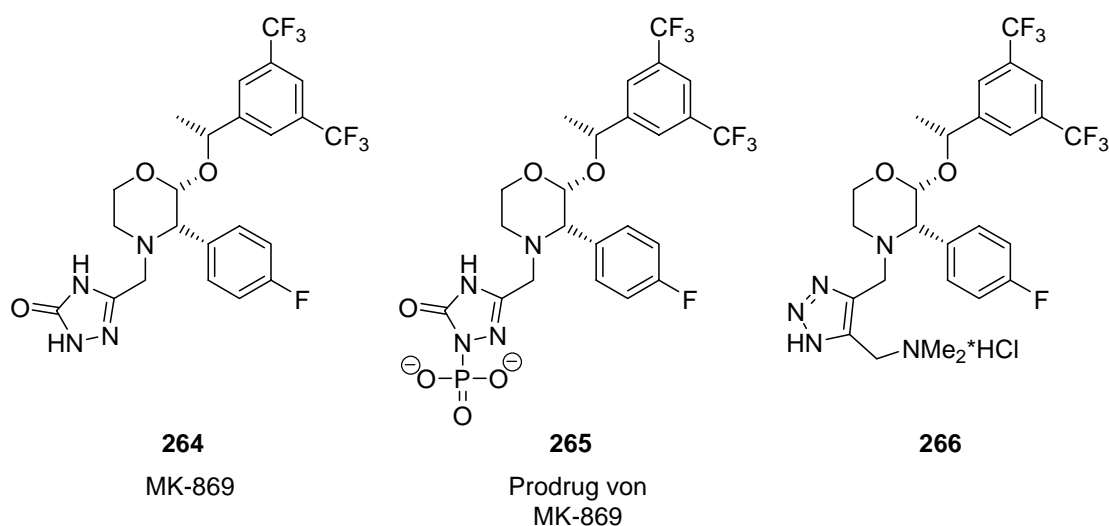


Abbildung 6.4 Der hochpotente Neurokinin-Antagonist MK-869 **264** und zur Verbesserung der oralen Verfügbarkeit synthetisierte Strukturen.

Neben weiteren Modifikationen zur Verbesserung der oralen Verfügbarkeit (**265**^[156] und **266**^[157]) wurde MK-869 auch für andere Indikationen getestet und erwies sich auch wirksam gegen schwere Depressionen.^[147,158]

Die Synthesen dieser Verbindungen wurden meist nicht stereoselektiv durchgeführt und beinhalteten deshalb oft Racematspaltungen. Mit der Heterocyclensynthese nach Reggelin stand nun ein Werkzeug zur Verfügung ähnliche Strukturen hoch stereoselektiv aufzubauen. In einer Zusammenarbeit

mit der Solvay Pharmaceuticals GmbH, die ebenfalls Interesse an Neurokinin-Antagonisten hatte, wurden von T. Heinrich das in Abbildung 6.5 gezeigte Pyrrolidin **267** und das Azabicyclo[3.3.0]octan **268** enantio- und diastereoselektiv synthetisiert.^[108]

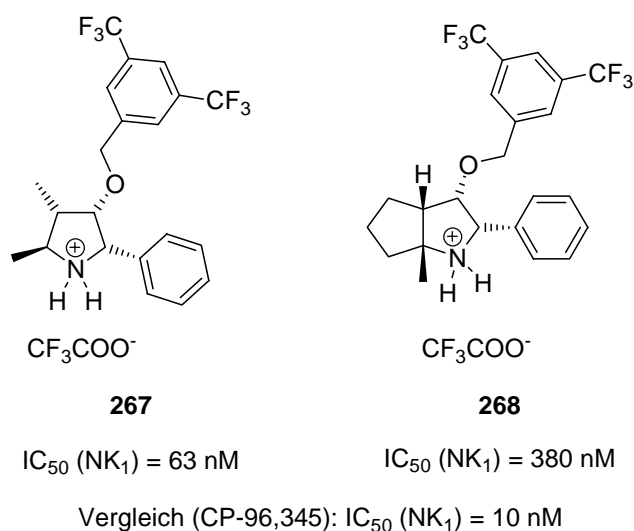


Abbildung 6.5 Von T. Heinrich synthetisierte NK_1 -Antagonisten und deren Testergebnisse aus einem funktionellen Assay.

Sie zeigten in einem funktionellen Assay an einem Meerschweinenaortenabschnitt eine zu CP-96,345 **259** vergleichbare, wenn auch etwas geringere Aktivität. In einer Ausweitung dieses Projektes sollten die in Kapitel 5 synthetisierten Grundgerüste mit in Bezug auf NK_1 -Rezeptoren pharmakodynamisch aktiven Liganden substituiert werden.

6.2 Syntheseplan

Die Auswahl der pharmakologisch interessanten Gruppen erfolgte durch die Solvay Pharmaceuticals aufgrund von Modelling-Versuchen bezüglich ihres Targets, sowie aus Substitutionsmustern bereits bekannter NK_1 -Antagonisten, wie **264** (Triazolyleinheit; Abbildung 6.4) und **269** (*p*-Chlorbenzylgruppe; Abbildung 6.6).^[159]

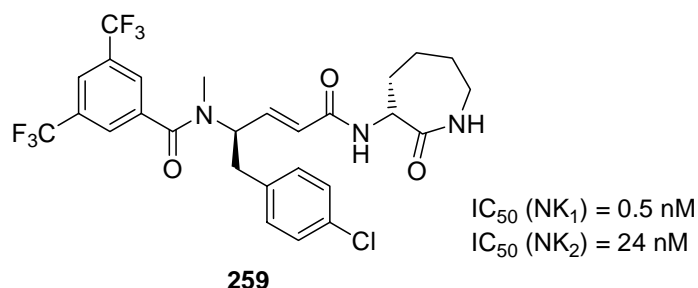


Abbildung 6.6 Substitutionsmuster des oral hoch aktiven NK_1/NK_2 -Antagonisten **269**.

Die Funktionalisierung der Hydroxyfunktionen sollte mit zwei Substituenten, nämlich der *p*-Chlorbenzylgruppe und der *N*-Benzylaminoethylgruppe, erfolgen. Für die Dekoration des Ringstickstoffes wurden ebenfalls zwei Gruppen, die Benzylgruppe und eine Triazolylethyleinheit (oder Triazolylacetat), ausgewählt. Desweiteren ging man von zwei verschiedenen Azabicyclen aus. Da die exakte räumliche Anordnung der vermutlich erforderlichen Substituenten nicht bekannt war, bestand die Notwendigkeit der Synthese der sich daraus ergebenden acht Substitutionsmuster (Abbildung 6.7).

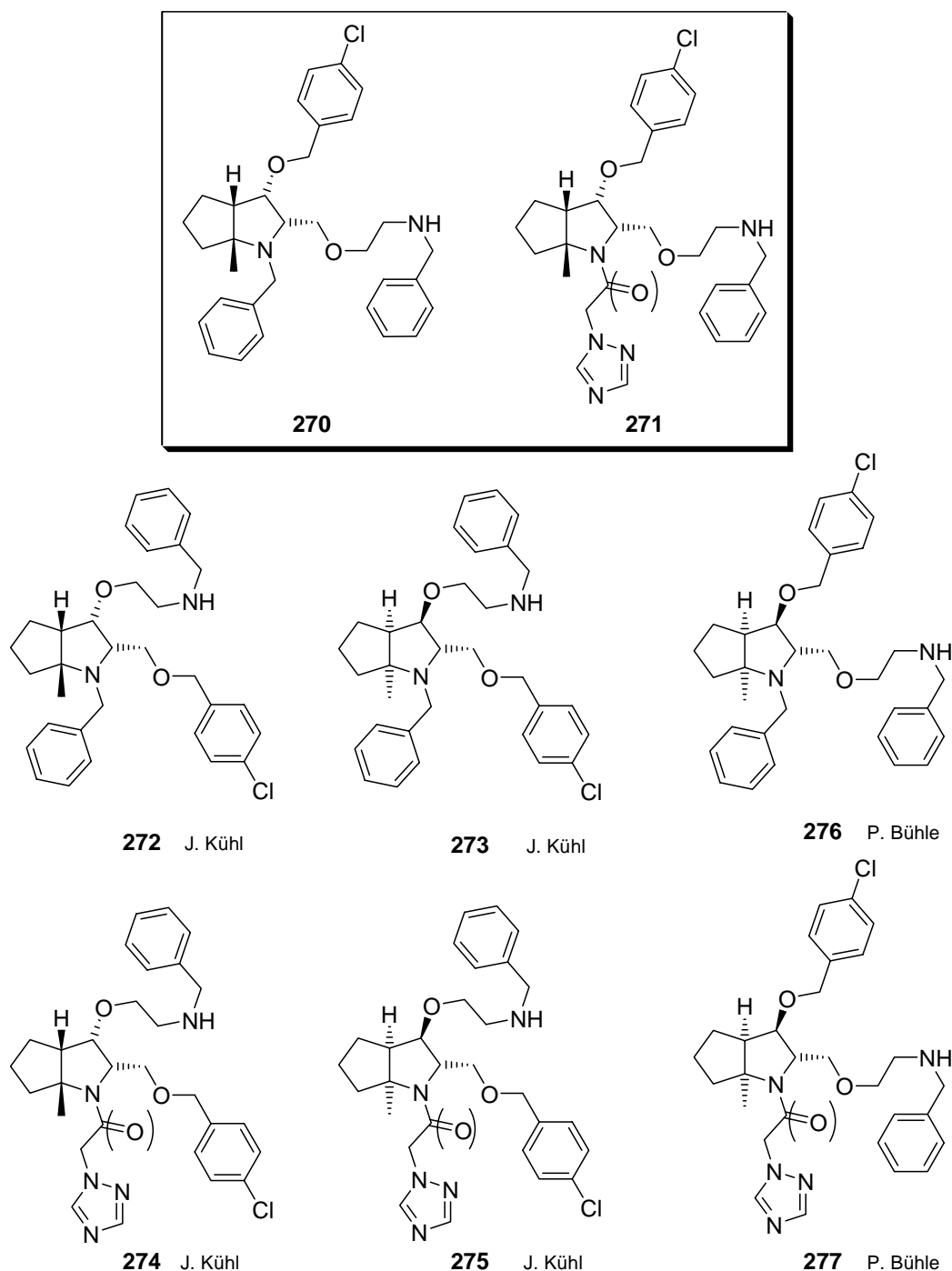
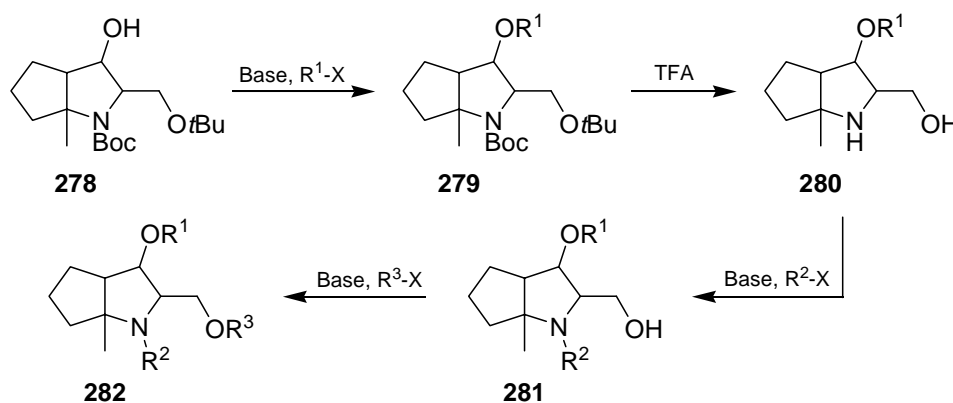


Abbildung 6.7 Zu synthetisierende dekorierte Azabicyclen; Carbonylgruppen optional.

Aus den verfügbaren Grundgerüsten (vergl. Abbildung 5.2, S. 87) wurden zwei Azabicyclen ausgewählt, die dann entsprechend dekoriert werden sollten: Zum einen den aus dem S_S, S_C -konfigurierten Cyclopentenylmethylsulfoximin abgeleiteten Azabicyclus **255** mit dem zur Hydroxygruppe *trans*-ständigem Rest des ehemaligen Aminoaldehyds, und zum anderen den aus dem

R_S, R_C -konfigurierten Cyclopentenylmethylsulfoximin abgeleiteten Azabicyclus *ent*-**256** mit dem zur Hydroxygruppe *cis*-ständigem Rest des ehemaligen Aminoaldehyds.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die in Abbildung 6.7 hervorgehobenen dekorierten Bicyclen **270** und **271** dargestellt, sowie Vorversuche zu den von J. Kühl zu synthetisierenden Verbindungen **272** - **275**^[139] durchgeführt werden. Die Synthese von **276** und **277** wurde zeitgleich von P. Bühle durchgeführt.^[135] Die grundsätzliche Verfahrensweise, die allen Synthesen gleich war, ist in Schema 6.1 dargelegt.



Schema 6.1 Grundsätzlicher Synthesepfad zu den dekorierten Azabicyclen.

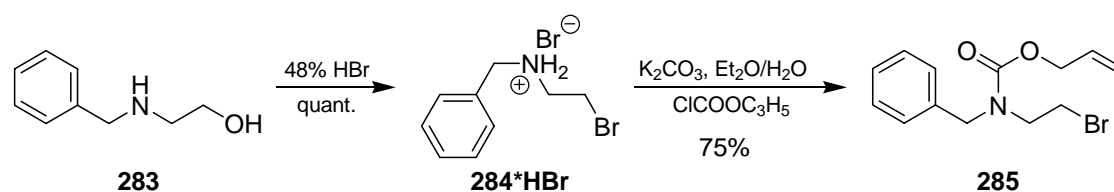
Zuerst sollte die Funktionalisierung der ungeschützten Hydroxyfunktion zu **279** erfolgen, danach die gleichzeitige Abspaltung des *tert*-Butylcarbamates und der *tert*-Butylgruppe zum entschützten Bicyclus **280**. Im Anschluss sollte unter Ausnutzung des Reaktivitätsunterschiedes zuerst der Ringstickstoff und abschließend die Hydroxyfunktion der Seitenkette zum vollständig dekorierten Azabicyclus **282** umgesetzt werden. Die Versuche hierzu werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

6.3 Versuche zur Funktionalisierung des sekundären Alkohols

Zunächst wurden die Vorversuche für die Verbindungen **272** - **275** durchgeführt. Ihnen gemein ist das *N*-Benzyl-aminoethyl-Motiv an der sekundären Hydroxyfunktion (vergl. Abbildung 6.7, S. 114 **272** - **275**).

Die Einführung dieser Gruppe kann auf prinzipiell auf zwei Wegen erfolgen: Einerseits durch sequentiellen Aufbau der Gruppe am Azabicyclus und andererseits durch Aufbau eines geeigneten Elektrophils, das anschließend mit dem Azabicyclus umgesetzt wird. Diese Methode erschien als die effektivere, da dabei keine mehrstufige Synthese mit entsprechendem Reinigungsaufwand am Bicyclus durchzuführen ist.

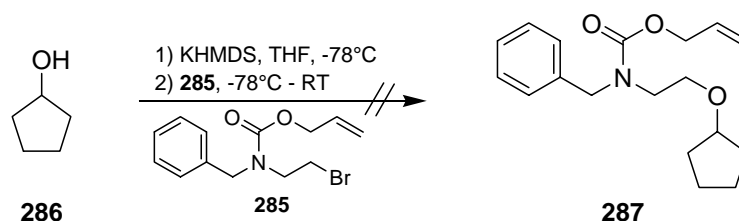
Als Elektrophil sollte entweder *N*-Benzylaminoethylbromid **284** oder das *N*-Allyloxycarbonyl- (Alloc) geschützte Aminoethylbromid **285** zum Einsatz kommen (Schema 6.2).



Schema 6.2 Synthese von *N*-(Allyloxycarbonyl)benzyl-2-brom-ethylamin **285**.

Deren Synthese gelang leicht durch Behandeln von *N*-Benzylethanolamin mit 48%iger HBr, wobei man das Hydrobromid **284*HBr** erhielt, das dann nach Überführung in das freie Amin mit Allylchloroformiat zu **285** umgesetzt wurde.^[160]

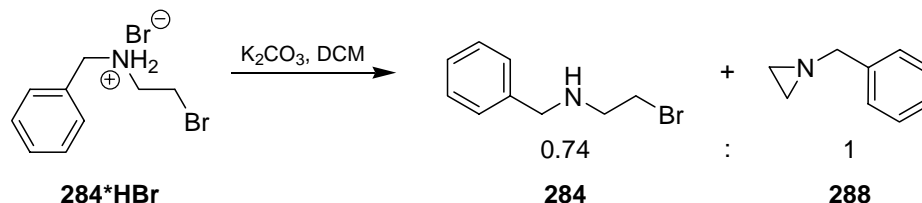
Zuerst versuchte man Cyclopentanol **286** als Modells substanz zu alkylieren (Schema 6.3).



Schema 6.3 Cyclopentanol **286** als Modells substanz zur Alkylierung mit **285**.

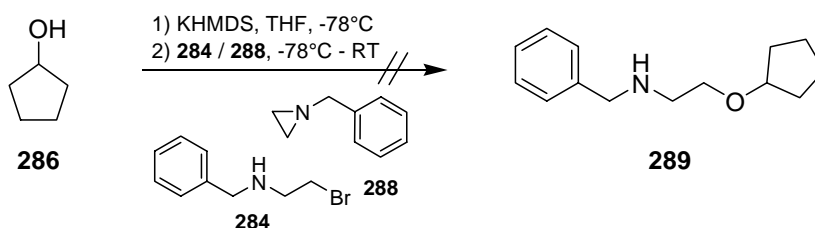
Dessen Umsetzung mit KHMDS und **285** führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt **287**. Auffallend war das Fehlen der Signale der Alloc-Gruppe in allen isolierten Fraktionen. Vermutlich hatte sich intramolekular ein Oxazolidinon gebildet. Deshalb sollte der Versuch mit *N*-Benzylaminobromethan **284** durchgeführt und die Aminofunktion im Anschluss geschützt werden.

Die Freisetzung von **284** aus dem Hydrobromid **284*HBr** mit Kaliumcarbonat in Dichlormethan ergab neben **284** auch das Aziridin **288** durch intramolekularen Angriff des Amins (Schema 6.4).



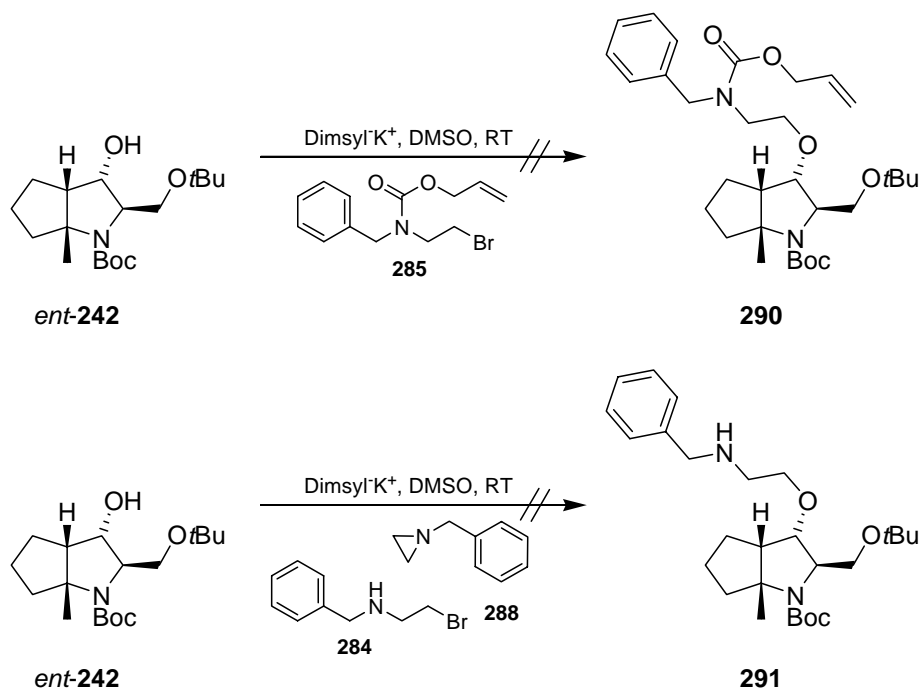
Schema 6.4 Versuch zur Freisetzung des Amins **284** aus dem Hydrobromid **284*HBr**.

Allerdings sollte auch **288** als Elektrophil einsetzbar sein, so dass man versuchte, dieses quantitativ zu erhalten. Dies gelang jedoch nicht, so dass die Mischung von **284** und Aziridin **288** im folgenden eingesetzt wurde (Schema 6.5).



Schema 6.5 Versuch der Alkylierung von **286** mit der Mischung aus Amin **284** und Aziridin **288**.

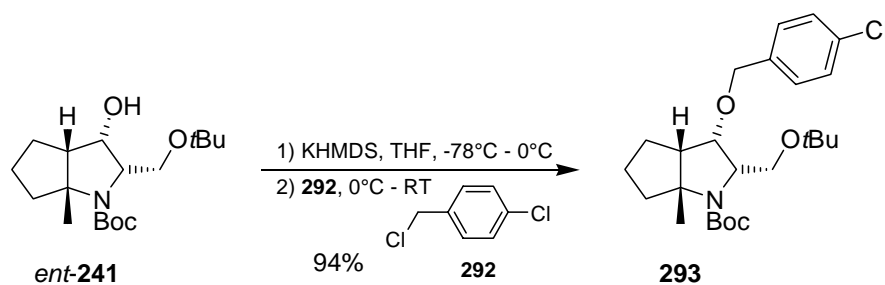
Bei der Alkylierung des deprotonierten Cyclopentanol **286** konnte das Produkt **289** nicht isoliert werden. Vermutlich reichte auch die Elektrophilie von **288** unter den Reaktionsbedingungen nicht aus, um **286** zu alkylieren. Daher versuchte man, durch einen Wechsel des Lösungsmittels zum polar aprotischen Dimethylsulfoxid (DMSO) und der Base zu Dimsyl-Kalium eine Erhöhung der S_N -Aktivität zu erhalten.^[161] Für diese Versuche wurde das Enantiomer *ent*-**242** des für die Zielmoleküle **272** - **275** benötigten Azabicyclus **242** eingesetzt (Schema 6.6).



Schema 6.6 Versuche zur Alkylierung an dem Azabicyclus *ent*-242 mit Dimsyl-Kalium in DMSO.

Auch hier konnte weder mit dem Alloc-geschützten Aminoethylbromid **285** noch bei Verwendung des Gemisches von **284** / **288** das gewünschte Produkt isoliert werden sondern man erhielt stets das Edukt quantitativ zurück. An dieser Stelle wurden die Vorversuche für die von J. Kühl zu synthetisierenden Cyclen zur direkten Einführung dieser Gruppe eingestellt. Die Versuche zur sequentiellen Einführung des *N*-Benzylethanolamin-Motivs werden später im Rahmen der Funktionalisierung der primären Hydroxygruppe besprochen.

Die beiden im Rahmen dieser Arbeit zu synthetisierenden dekorierten Azabicyclen **270** und **271** (vergl. Abbildung 6.7, S. 114) erforderten an der sekundären Hydroxygruppe den Chlorbenzylether (Schema 6.7).

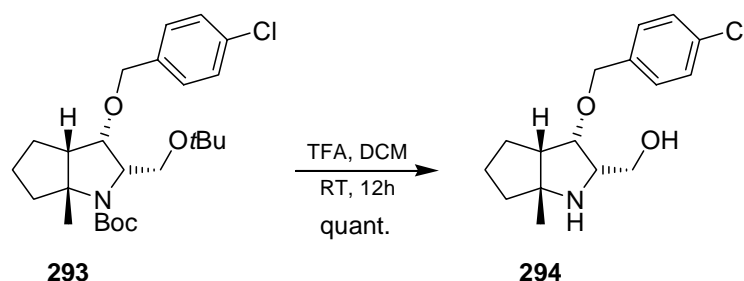


Schema 6.7 Chlorbenzylierung des Azabicyclus *ent*-241.

Dieser ließ sich durch Deprotonierung von *ent*-**241** mit KHMDS und Reaktion mit Chlorbenzylchlorid leicht einführen, und man erhielt **293** in sehr guter Ausbeute (94%). Dies bestätigt, dass der Misserfolg bei der Einführung der *N*-Benzylaminoethylgruppe im wesentlichen auf mangelnder Reaktivität seitens des Elektrophils zurückzuführen war. Sterische Gründe spielten vermutlich keine Rolle, da die *N*-Benzylaminoethylgruppe schlanker als Chlorbenzylchlorid sein sollte, das das sterisch gehindertere Diastereomer *ent*-**241** (siehe Röntgenstrukturen, Abbildung 5.7, S. 107) von dessen konkaver Seite erfolgreich angreifen konnte.

6.4 Entschützung und Funktionalisierung des Ringstickstoffes

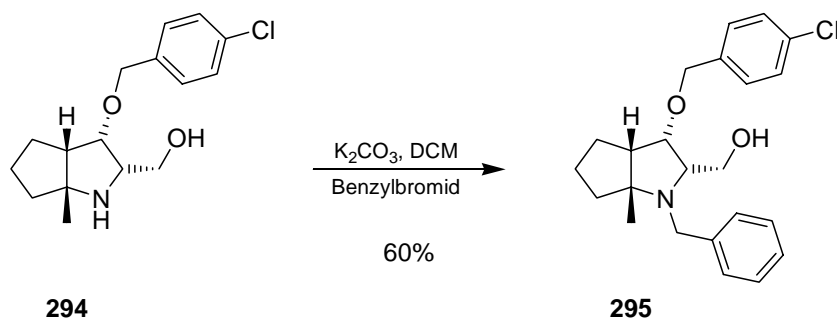
Zur weiteren Funktionalisierung von **293** mussten die Schutzgruppen entfernt werden. Am einfachsten erschien die gleichzeitige Entfernung des *tert*-Butylcarbamates und des *tert*-Butylethers mit Trifluoressigsäure (TFA; Schema 6.8).^[162]



Schema 6.8 Entschützung des *N*-*tert*-Butylcarbamates und des *tert*-Butylethers zu **294**.

Nach chromatographischer Reinigung erhielt man **294** quantitativ. Der Synthesepfad erforderte die Funktionalisierung des Ringstickstoffes mit zwei verschiedenen pharmakodynamischen Gruppen, nämlich der Benzyl- und der 2-Triazolylethyl-Gruppe.

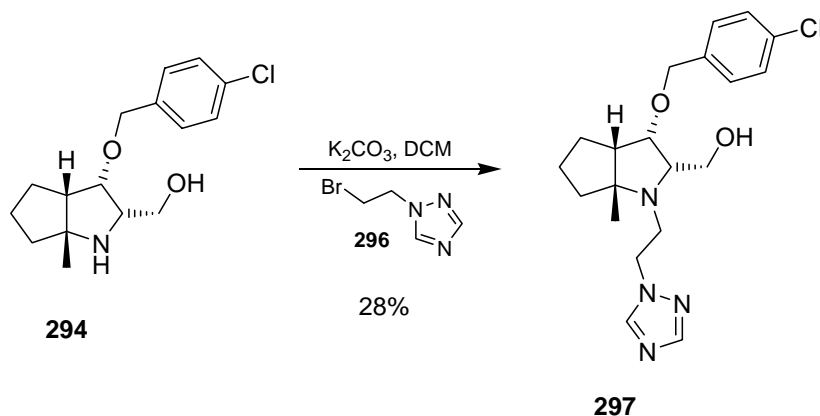
Die Einführung der Benzylgruppe gelang durch Umsetzung mit Benzylbromid in Gegenwart von K_2CO_3 (Schema 6.9).



Schema 6.9 Benzylierung des Ringstickstoffes von **294**.

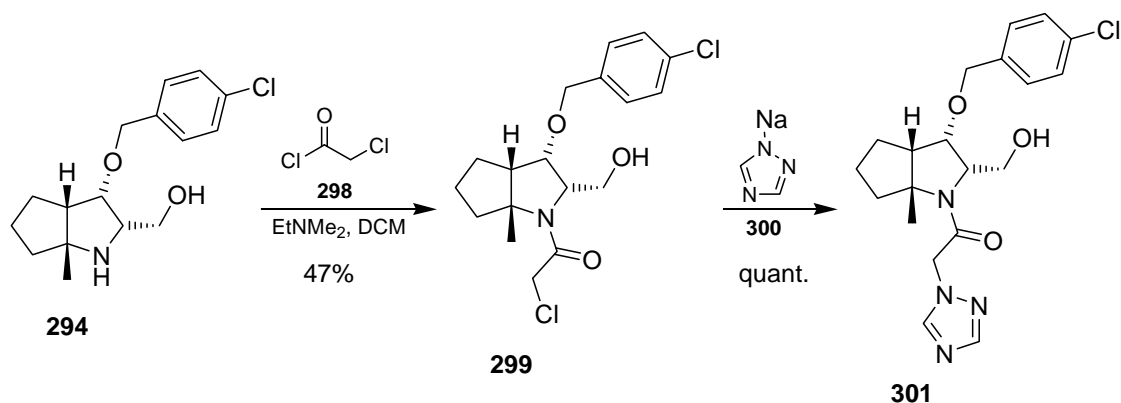
Allerdings erwies sich die Reinigung als problematisch. Überschüssiges Benzylbromid ließ sich chromatographisch nicht abtrennen und **295** zersetzte sich zudem relativ leicht. Nach Abdampfen des Benzylbromids bei leicht erhöhter Temperatur im Vakuum über mehrere Tage erhielt man **295** in befriedigender Ausbeute (60%).

Die Triazolylethyl-Seitenkette wurde auf die gleiche Weise eingeführt (Schema 6.10).



Schema 6.10 Einführung der Triazolylethyl-Seitenkette am Ringstickstoff zu **297**.

Auch hier bestand ein großes Problem in der Isolierung des Produktes, und man konnte nur unbefriedigende 28% von **297** erhalten. Da für die potentielle pharmakophore Wirkung nur der Abstand des Triazolylrings als entscheidend erachtet wurde, entschied man sich, statt der Ethyl- eine Acetylbrücke einzuführen (Schema 6.11).

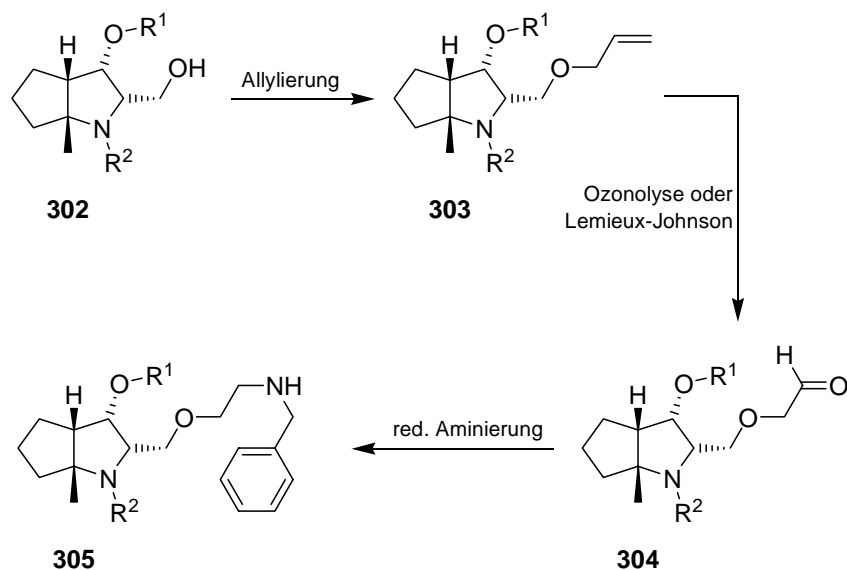


Schema 6.11 Acylierung von **294** und anschließende Triazoylierung zu **301**.

Die Acylierung von **294** mit Chloracetylchlorid **298** ergab **299** nach chromatographischer Reinigung in befriedigender Ausbeute (47%). Die anschließende Umsetzung mit Triazolynatrium **300** zu **301** gelang quantitativ, so dass sich auch dieses Motiv erfolgreich einführen ließ.

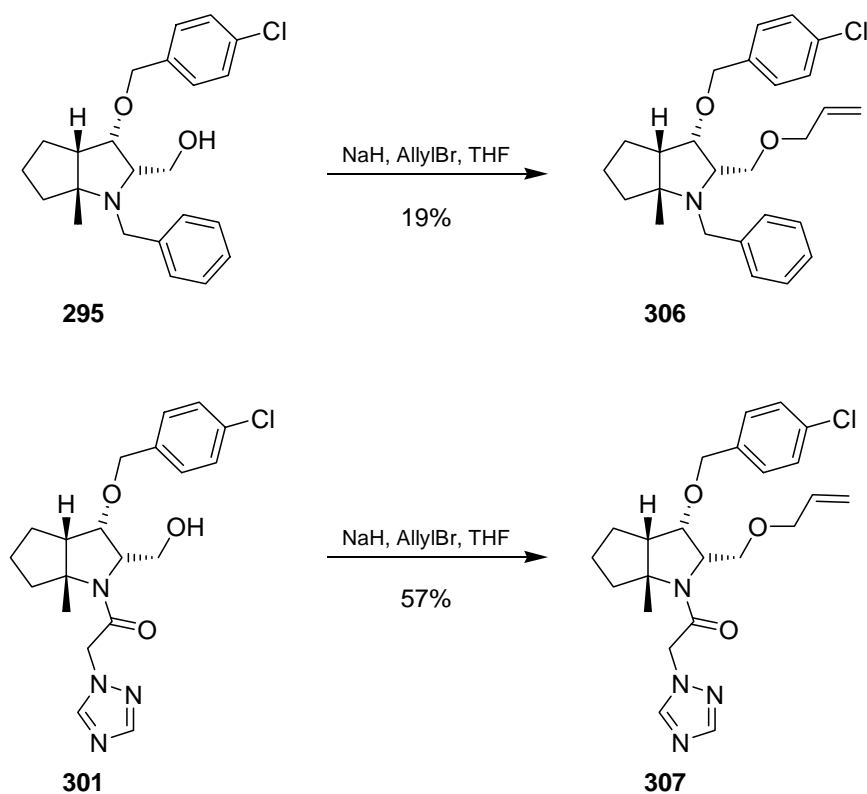
6.5 Abschluss der Synthesesequenz

Die direkte Dekoration mit der abschließend gewünschten *N*-Benzylaminoethylgruppe hatte sich bereits in den Vorversuchen zur Funktionalisierung der sekundären Hydroxyfunktion als problematisch herausgestellt. Daher sollte die Gruppe sequentiell durch Allylierung von **302**, Spaltung zum Aldehyd **304** und reduktive Aminierung aufgebaut werden (Schema 6.12).



Schema 6.12 Syntheseplan zur sequentiellen Einführung der *N*-Benzylaminoethylgruppe.

Die Allylierung gelang durch Deprotonierung der Hydroxyfunktion mit Natriumhydrid und Umsetzung mit Allylbromid (Schema 6.13).

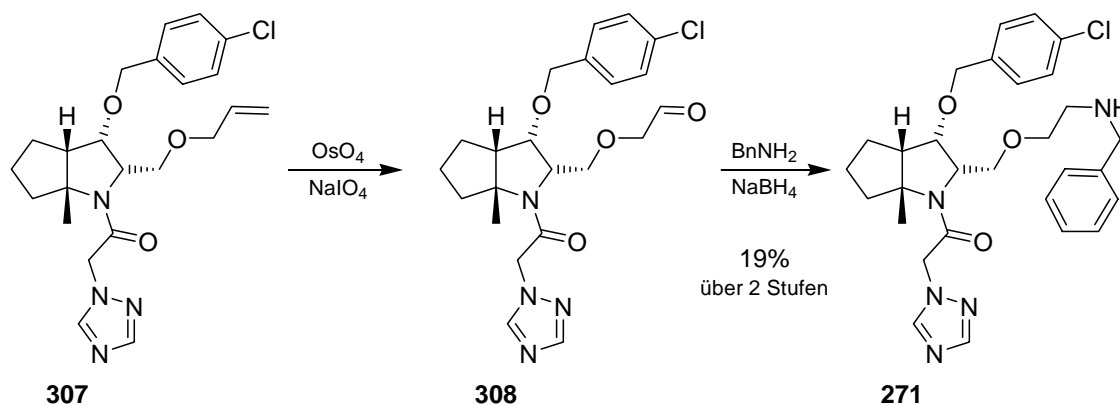


Schema 6.13 Allylierung der funktionalisierten Azacyclen **295** und **301**.

Nach Chromatographie erhielt man aus **295** das allylierte Derivat **306** in unbefriedigenden 19% Ausbeute. Hierfür ist zu einem großen Teil die hier

auftretende Instabilität der *N*-Benzylgruppe gegenüber chromatographischer Aufreinigung verantwortlich. Aufgrund der geringen erhaltenen Menge wurde auf die weitere Umsetzung von **306** verzichtet. Besser gelang die Allylierung von **301**, so dass man **307** nach Aufreinigung in befriedigenden 57% Ausbeute erhielt.

Zur Überführung des Allylrestes in den um einen Kohlenstoff verkürzten Aldehyd bieten sich zwei Methoden an: Einerseits die Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung und andererseits die Lemieux-Johnson-Spaltung von Olefinen.^[163] Vorversuche ergaben, dass die Ozonolyse für die Azacyclen weniger geeignet scheint. Deshalb setzte man **307** unter Lemieux-Bedingungen mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat zum Aldehyd **308** um.



Schema 6.14 Abschluss der Synthesesequenz zum vollständig dekorierten potentiellen Neurokinin-Antagonisten **271**.

Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt mit Benzylamin weiter umgesetzt und anschließend mit Natriumboranat reduziert. Man erhielt 10 mg (19%) des vollständig dekorierten potentiellen Neurokinin-Antagonisten **271**. Dieser, sowie alle Zwischenstufen wurden, da die Zusammenarbeit mit der Solvay Pharmaceuticals GmbH eine schnelle Bereitstellung der Substanzen erforderte, nur durch die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-NMR-Signale charakterisiert.

6.6 Ergebnisse der Biotests

Im Zuge der Zusammenarbeit mit der Solvay Pharmaceuticals GmbH zur Synthese potentieller Neurokinin-Antagonisten konnten insgesamt acht Verbindungen erfolgreich hergestellt werden.

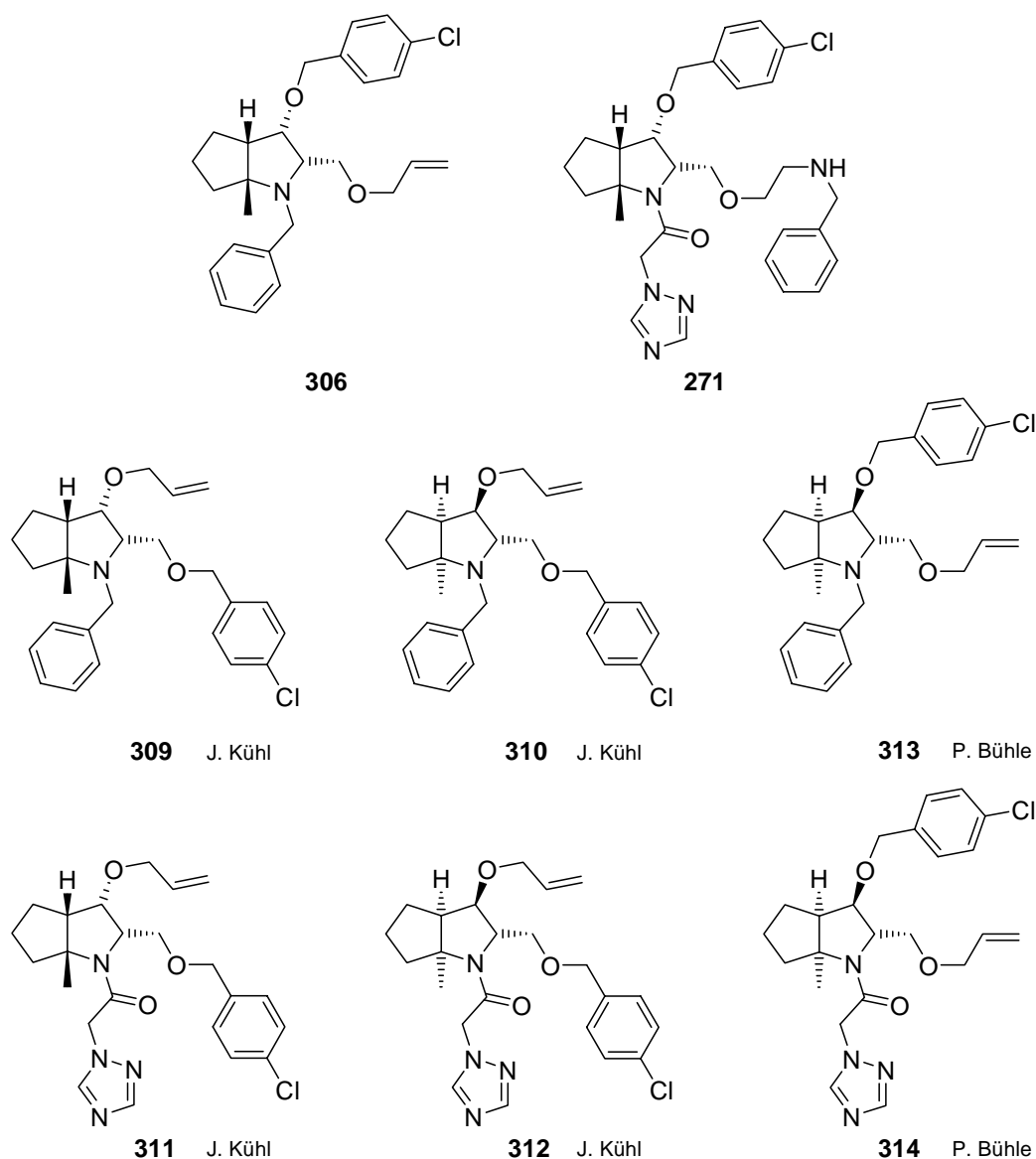


Abbildung 6.8 Als potentielle NK₁-Antagonisten synthetisierte dekorierte Azabicyclen.

Die im Rahmen dieser Arbeit (**306** und **271**), sowie die von P. Bühle (**313** und **314**) und von J. Kühl (**309** – **312**) synthetisierten dekorierten Azabicyclen wurden der Solvay Pharmaceuticals GmbH zur Überprüfung ihrer antagonistischen Wirkung in funktionalen Assays übergeben.

Unglücklicherweise stellte sich kurze Zeit später beim Test ähnlicher Substanzen vom Typ wie **315** in Abbildung 6.9 heraus, dass deren Wirksamkeit am höchsten ist, wenn der Ringstickstoff unsubstituiert ist.

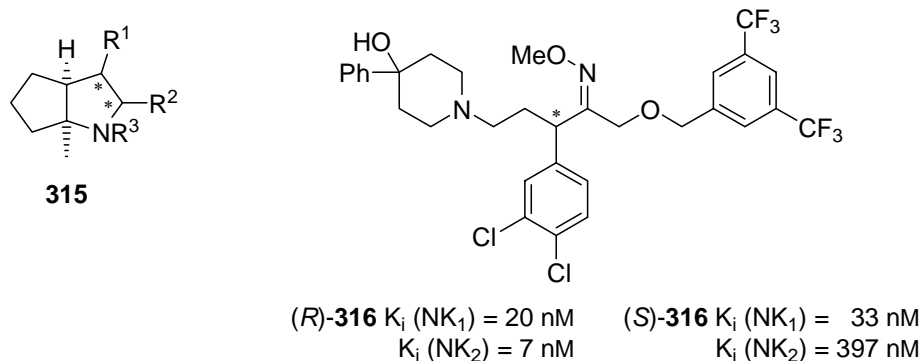


Abbildung 6.9 Von Solvay Pharmaceuticals getesteter Azabicyclus **315** und acyclischer dualer NK₁ / NK₂-Antagonist **316** von Schering-Plough.

Zudem zeigten zeitgleich veröffentlichte Testergebnisse des Schering-Plough Research Institutes, dass acyclische Verbindungen und im besonderen **316** eine bessere Wirksamkeit als NK₁-Antagonisten zeigen, als ebenfalls getestete cyclische Verbindungen.^[164] Daraufhin verzichtete die Solvay Pharmaceuticals GmbH aus Kostengründen auf die Untersuchung der im Rahmen des Kooperationsprojektes synthetisierten Verbindungen und veranlasste sie zur Aufgabe der Anstrengungen bezüglich der Synthese aza(poly)cyclischer Verbindungen als Neurokinin-Antagonisten.

Trotzdem konnten durch die Synthese dieser Verbindungen wichtige Erkenntnisse für die weitere Umsetzung des Konzeptes von hochsubstituierten dekorierten Azabicyclen als topologische Peptidmimetika gewonnen werden:

- Die Azacyclen, bei denen sowohl die Hydroxygruppe, als auch der Rest des ehemaligen Aldehyds *syn*-ständig sind, zeigen gegenüber den *trans*-ständigen Diastereomeren eine deutlich verschiedene Reaktivität. Dies gilt insbesondere für die Cyclisierung vom Vinylsulfoximin zum Azabicyclus und für die Abspaltung des Sulfoximinauxiliars.

- Eine Dekoration aller funktioneller Gruppen ist mit geeigneter Schutzgruppenstrategie und unter Ausnutzung der Reaktivitätsunterschiede zwischen den Gruppen möglich.
- Die für diese Verbindungen erhaltenen Werte für β liegen in dem von J. B. Ball für Peptide und Proteine gefundenen Wertebereich.^[32] Deshalb sollten sich nach Funktionalisierung der „Westseite“ aus dieser Verbindungsklasse topologische β -Turn-Mimetika erhalten lassen.

7 Mechanismus der Stereoselektion – Optimierung der Prozessparameter

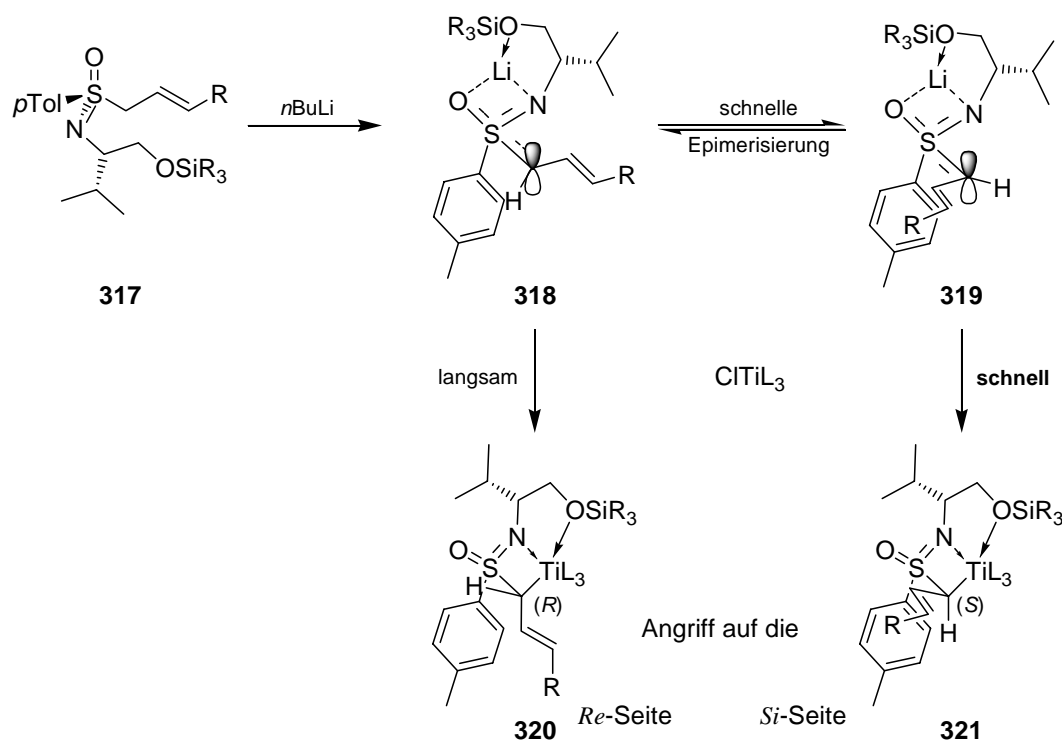
Im Verlauf der Experimente zur Übertragung der Synthesesequenz zu hochsubstituierten Azacyclen an ein lösliches Polymer stellte sich das Problem, dass das verwendete Polymer Poly(ethylenglykol)-monomethylether (MeOPEG) ein schlechtes Löslichkeitsprofil für die in der Reaktionssequenz benötigten Lösungsmittel hat. Speziell die Löslichkeit in Toluol oder THF bei -78 °C ist so schlecht, dass sich nur in extrem großer Verdünnung arbeiten ließe. Um diese Problematik zu umgehen, bieten sich zwei Möglichkeiten an. Entweder die Suche nach einem alternativen Lösungsmittel, um wie bisher bei tiefer Temperatur arbeiten zu können oder die Durchführung der Synthese bei höherer Temperatur, was die Verwendung der bewährten Lösungsmittel erlauben würde.

Ein Lösemittelwechsel erschien aus zwei Gründen schwierig: Zum einen ist MeOPEG überwiegend in polaren, protischen Lösungsmitteln wie Wasser oder Ethanol, aber auch Dichlormethan gut löslich, was aber mit den Reaktionsbedingungen, zum Beispiel die Verwendung von *n*-Butyllithium, inkompatibel ist. Zum anderen hat das Lösungsmittel einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Reaktionssequenz. Die Synthese von Azabicyclen in guten Ausbeuten wurde erst durch den Wechsel des Lösungsmittels von THF, dass für die Synthese der Oxacyclen verwendet wurde,^[89] zum unpolaren Toluol möglich (vergl. Kapitel 3.2.3, S. 40).^[108]

Eine Veränderung der Temperatur kann einen großen Einfluss auf die Stereoselektion sowohl bei der γ -Hydroxyalkylierung, als auch während der Cyclisierung haben. Trotzdem erschien dieser Ansatz vielversprechender, da negative Auswirkungen eines Lösemittelwechsels nach derzeitigem Kenntnisstand zu erwarten waren. Aus diesem Grund wird im Folgenden zunächst der Mechanismus der Stereoselektion detaillierter diskutiert.

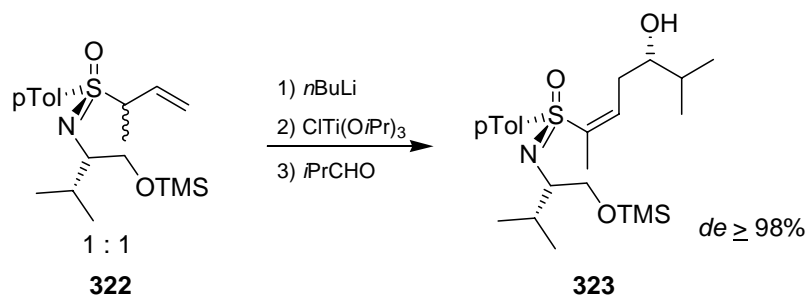
7.1 Mechanismus der Stereoselektion

Bei der bisherigen Reaktionsführung wird das 2-Alkenylsulfoximin **317** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *n*-Butyllithium deprotoniert, woraufhin sich die beiden rasch epimerisierenden Allyllithiumspezies **318** und **319** bilden (Schema 7.1).



Schema 7.1 Dynamische kinetische diastereomerdifferenzierende Transmetallierung der labilen Allyllithiumspezies **318** / **319**.

Die Labilität lithierter Allylsulfoximine konnte NMR-spektroskopisch von H.-J. Gais^[165] und von R. Welcker im Rahmen seiner Dissertation^[166] gezeigt werden. Ein experimenteller Hinweis auf eine labile Zwischenstufe konnte von H. Weinberger erbracht werden (Schema 7.2).^[36,94]

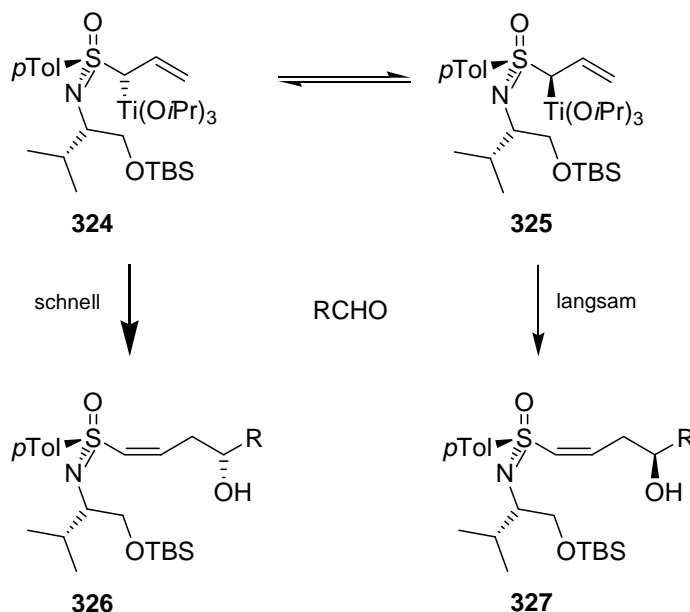


Schema 7.2 Experimenteller Hinweis auf eine labile Zwischenstufe bei der γ -Hydroxyalkylierung.

Er setzte das 1:1-Epimerengemisch des α -alkylierten Allylsulfoximins **322** nach Deprotonierung mit *n*-Butyllithium und Transmetallierung mit Isopropylaldehyd zum Vinylsulfoximin **323** um. Dieses wurde diastereomerenrein erhalten, was nur möglich ist, wenn es eine labile Zwischenstufe gibt.

Für die Stereoselektion der γ -Hydroxyalkylierung, der im nächsten Schritt generierten Titanspezies mit dem Aldehyd werden zwei Mechanismen diskutiert. Der erste Mechanismus, der bereits in Abschnitt 3.2.2 diskutiert wurde, geht von einer auf der Zeitskala der nachfolgenden Aldehydaufnahme stabilen Titanverbindung aus. Das Epimerengemisch der Allyllithiumverbindung **318** / **319** wird bei der Zugabe des Titanreagenzes im Sinne einer dynamischen kinetischen diastereomerdifferenzierenden Transmetallierung selektiv in **321** überführt (Schema 7.1, S. 128). Die Konfigurationen der durch die Aldehydaufnahme dieser stabilen Titanverbindung im 4-Hydroxyvinylsulfoximin resultierenden neuen Stereozentren können als 1,3-Chiralitätstransfer über einen Zimmermann-Traxler-ähnlichen Übergangszustand mit axialer Position der Sulfonimidoylgruppe erklärt werden (Abbildung 3.5, S. 40).

Die alternative Deutung des beobachteten stereochemischen Ergebnisses geht von einer labilen Titanspezies aus. (Schema 7.3).



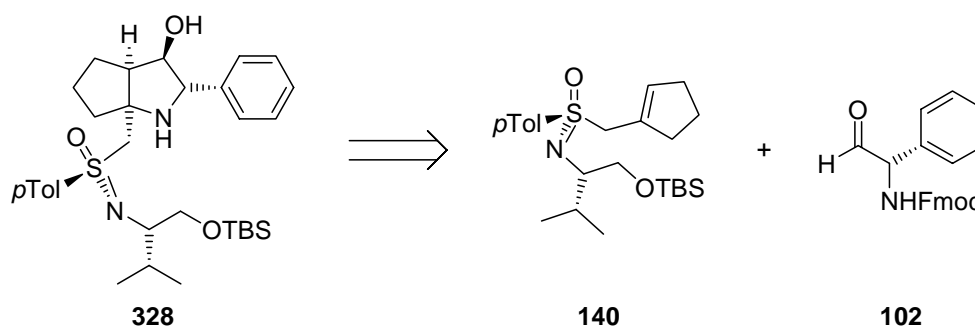
Schema 7.3 Möglicher Mechanismus der Stereoselektion bei der γ -Hydroxyalkylierung.

Die dynamische kinetische Diastereomerendifferenzierung findet nun bei der Aldehydaufnahme statt. Deren Effizienz spiegelt sich im Verhältnis der möglichen Diastereomere **326** und **327** wieder. Für diesen Mechanismus gab es bereits spektroskopische Hinweise. In einem NMR-Experiment von R. Welcker wurde das lithiierte Allylsulfoximin **324** / **325** mit Chlor-tris(isopropoxy)titan im NMR-Röhrchen transmetalliert.^[166] Neben Edukt-Signalen erkannte man zwei Titan-Spezies, die, wie ein NOESY-Spektrum zeigte, in Austausch stehen. Allerdings konnte nicht abschließend geklärt werden, ob es sich um die beiden im Gleichgewicht stehenden Diastereomeren handelt, oder um Mono- und Dimere des gleichen Diastereomers. Eine dampfdruckosmotische Messung des Aggregationsgrades lieferte keine eindeutige Aussage.^[94]

Allerdings würde man für diesen Mechanismus eine Abhängigkeit des Ausmaßes der Stereoselektion von den sterischen und elektronischen Gegebenheiten des Aldehyds erwarten. Die beobachtete Unabhängigkeit der Stereoselektion vom Elektrophil spricht gegen diesen Mechanismus, weswegen der Mechanismus mit einer konfigurativen stabilen Titanverbindung bevorzugt wird.

7.2 Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der Synthesesequenz

Als Testsystem zur Durchführung der Experimente bei erhöhter Temperatur wurde der Azabicyclus **328** gewählt, der aus Cyclopentenylmethoxysulfoximin **140** und L-N-Fmoc-Phenylglycinal **102** synthetisiert werden kann (Schema 7.4).



Schema 7.4 Testsystem zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der γ -Hydroxyalkylierung mit anschließender Cyclisierung.

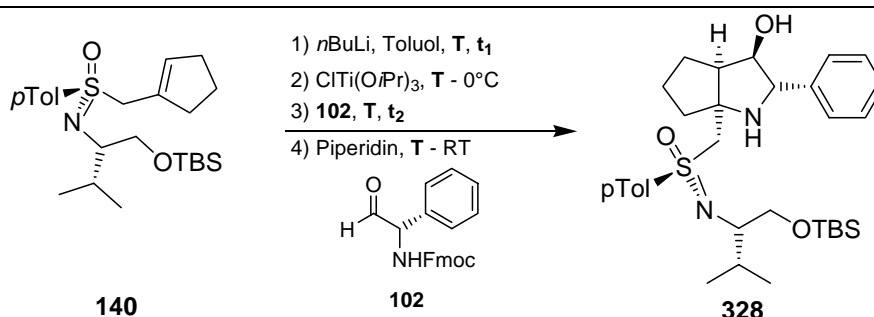
Das Cyclopentenylmethoxysulfoximin **140** ist, wie in Kapitel 5.2.2 beschrieben, in guten Ausbeuten und auch in größeren Mengen zugänglich. Die Wahl des Aldehyds fiel auf **102** mit dem sterisch anspruchsvollen Phenylrest. Durch den voluminösen Rest sollte für den Fall, dass eine labile Titanverbindung vorliegt, die Beeinflussung der Stereoselektion bei verschiedenen Temperaturen merklich sein. Die absolute Konfiguration des Aldehyds wurde so gewählt, dass sich die Kombination ergibt, die unerwünschte Effekte, wie sie bei der Synthese der Grundgerüste potentieller NK₁-Antagonisten in Kapitel 5.3 vorkamen, vermeidet (siehe auch Kapitel 6.6, S. 125).

Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Synthese an MeOPEG zu gewährleisten, sollte sowohl die Deprotonierung mit *n*-Butyllithium, als auch die Reaktion mit dem Aldehyd jeweils bei erhöhter Temperatur erfolgen. Die Transmetallierung erforderte auch in der bisherigen Synthese eine Temperatur von 0 °C, weshalb diese Temperatur beibehalten wurde.

Um die Temperaturabhängigkeit der Selektivität beurteilen zu können, musste zunächst die Synthese nach dem üblichen Protokoll bei -78 °C durchgeführt werden, auch um eine Referenz bezüglich der Ausbeute und der

Diastereoselektivität, die per ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt wurde, zu erhalten. War kein zweites Diastereomer im Spektrum zu sehen, wurde die Diastereoselektivität mit $ds \geq 98\%$ angenommen. Man erhielt nach zwei Stunden Reaktionsdauer und anschließender Cyclisierung über Nacht den gewünschten Azabicyclus **328** in guten 66% Ausbeute (#1 in Tabelle 7.1). In Tabelle 7.1 sind die Ergebnisse der Versuche bei unterschiedlichen Temperaturen zusammengefasst.

Tabelle 7.1 Ergebnisse der Umsetzungen von Cyclopentenylmethyloximin **140** mit dem Aldehyd **102** bei verschiedenen Temperaturen.



#	T [°C]	t ₁ [min]	t ₂ [h]	Ausbeute [%]	ds [%]
1	-78	10	2	66	≥ 98
2	-45	10	2	74	≥ 98
3	-20	5	1.5	70	≥ 98
4	0	5	1	77	≥ 98

Ein erstes Experiment bei erhöhter Temperatur wurde bei -45 °C durchgeführt (#2 in Tabelle 7.1). Diese Temperatur wurde gewählt, da man aus NMR-Untersuchungen wusste, dass lithiierte Allylsulfoximine des untersuchten Typs sich oberhalb von -50 °C zersetzen und man sich damit nur knapp oberhalb dieser Temperatur befindet.^[166,167] Es stellte sich die Frage, ob die Zersetzung des Sulfoximins schneller sein würde, als die für die Deprotonierung und den Angriff des Titanreagenzes benötigte Zeit. Dies war offensichtlich nicht der Fall, denn man erhielt **328** in der gegenüber #1 deutlich verbesserten Ausbeute von 74%, wobei auch die Diastereoselektivität der Reaktion erhalten blieb. Von diesem Ergebnis ermuntert, erhöhte man die Temperatur bei Deprotonierung

und Reaktion mit dem Aldehyd **102** weiter auf -20 °C (#3 in Tabelle 7.1). Die Deprotonierungszeit wurde von 10 Minuten auf fünf Minuten verkürzt, um die befürchtete Zersetzung des lithiierten Sulfoximins zu minimieren. Auch hier erhielt man den gewünschten Bicyclus **328** ohne Einbußen in der Diastereoselektivität und in einer sehr guten Ausbeute von 70%, wenn auch dies keine Verbesserung gegenüber der Reaktion bei -45 °C darstellt. Als letztes versuchte man, die gesamte Synthesesequenz bei 0 °C durchzuführen (#4 in Tabelle 7.1). Die Deprotonierung wurde so durchgeführt, dass man über fünf Minuten *n*-Butyllithium langsam zutropfte, und dann direkt das Titanreagenz rasch hinzugab. Bei der Zugabe des Aldehydes **102** trat direkt die typische Entfärbung der nach der Transmetallierung braunen Lösung ein. Nach einer Reaktionsdauer von einer Stunde leitete man die Cyclisierung durch Zugabe von Piperidin ein und erhielt **328** in sehr guten 77% Ausbeute. Erstaunlicherweise gab es auch hier keinerlei Einbruch in der Stereoselektion. Abbildung 7.1 zeigt den Vergleich eines Ausschnittes der ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte von **328**, wobei das Spektrum des Eduktes **140** zum Vergleich ganz unten mit angegeben ist.

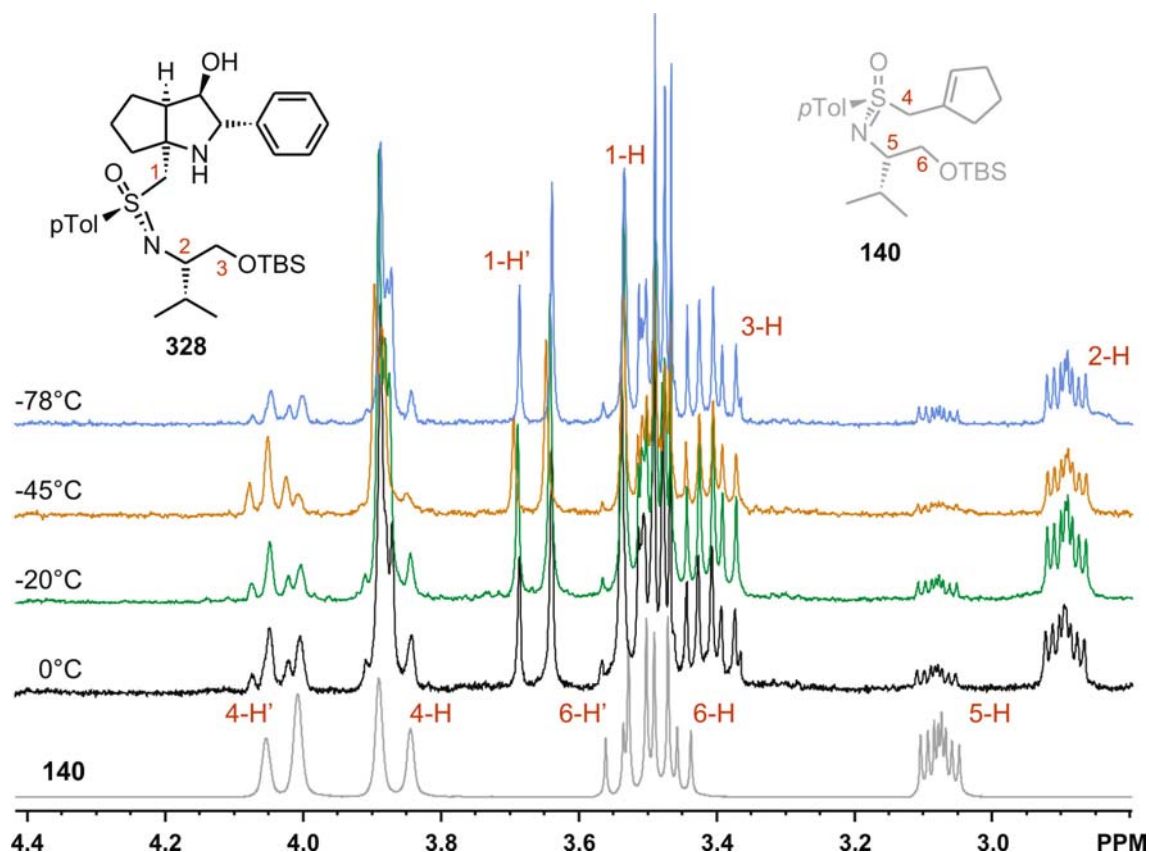


Abbildung 7.1 Ausschnitte aus den ¹H-NMR-Spektren der Rohprodukte von **328** bei verschiedenen Reaktionstemperaturen und von **140** als Vergleichsspektrum.

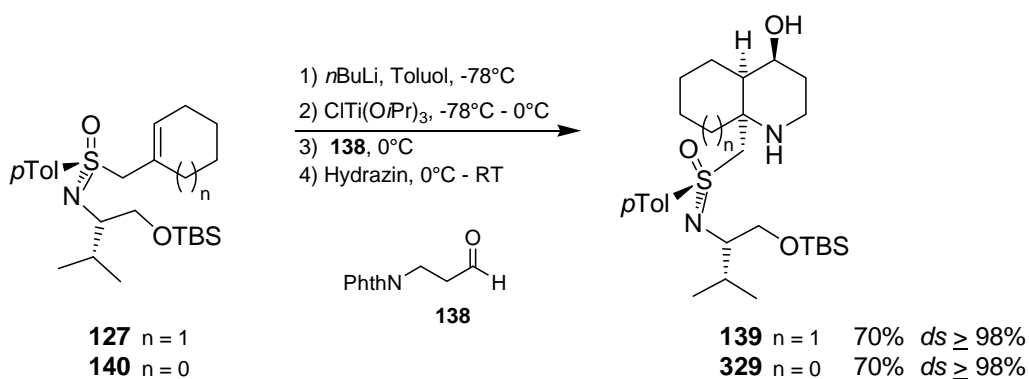
Die Rohspektren wurden nach Fällung des bei der Entschützung der Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin entstehenden Dibenzofulven-Piperidin-Adduktes **133** (siehe Schema 3.24, S. 45) aufgenommen. Kleine Verunreinigungen durch nicht gefälltes **133** sind in den Spektren unter den Signalen von 4-H' zu erkennen. In keinem der fast identischen Rohspektren lassen sich Signale eines Diastereomers von **328** erkennen.

Diese Ergebnisse liefern einen weiteren starken Hinweis darauf, dass der Mechanismus der Stereoselektion, wie bisher angenommen, über eine konfiguratив stabile Titanspezies verläuft. Bei einer labilen Titanspezies, die diastereomerendifferenzierend vom Elektrophil angegriffen wird, sollte eine Erhöhung der Reaktionstemperatur eine Reduktion der Selektivität bewirken. Dies wird jedoch nicht beobachtet.

7.3 Übertragung der Ergebnisse auf weitere Azacyclen

Zur Überprüfung, ob es auch bei anderen Systemen zu Ausbeutesteigerungen unter Erhalt der Diastereoselektivität kommt, wurden weitere Azacyclen unter diesen Bedingungen dargestellt. Aufgrund der Einstellung der Arbeiten auf dem Gebiet der polymergetragenen Synthesen wurde die Temperatur bei der Deprotonierung wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingestellt, um das Risiko einer Zersetzung der lithiierten Spezies zu vermeiden.

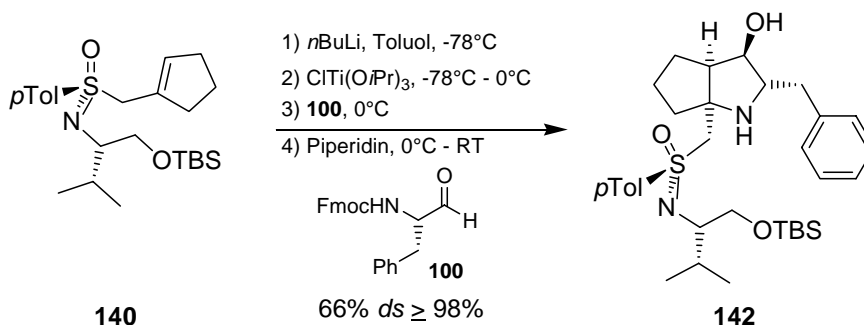
Als erstes wurde Cyclohexenylmethylsulfoximin **127** mit *N*-Phthalimidoyl-3-Aminopropanal **138** bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt (Schema 7.5; $n = 1$).



Schema 7.5 Umsetzung von **127** und **140** mit *N*Phth-Aminopropanal **138** bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Der gewünschte Azabicyclus **139** wurde in sehr guten 70% Ausbeute und $ds \geq 98\%$ erhalten. Dies entspricht gegenüber der bisherigen Ausbeute von 68%^[110] bestenfalls einer moderaten Verbesserung. Das gleiche Ergebnis erhielt man für die Umsetzung von Cyclopentenylmethylsulfoximin **140** mit **138** (Schema 7.5; $n = 0$). Die Ausbeute an **329** betrug auch hier 70%, was ebenfalls einer geringen Verbesserung entspricht (67%; allerdings mit dem von D-Valin abgeleiteten Epimer).^[91]

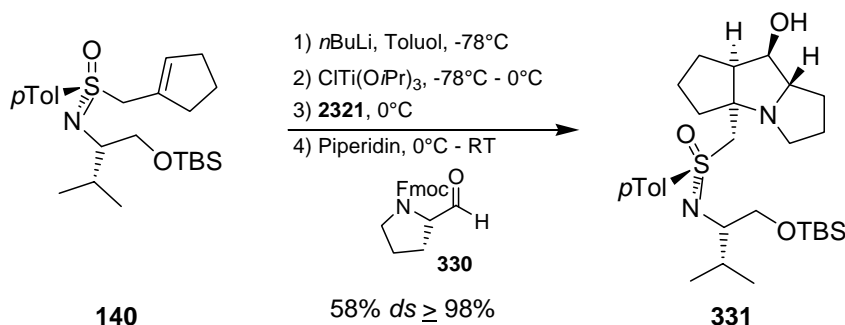
Für den nächsten Test wählte man eine Kombination aus Aldehyd und Alkenylsulfoximin, bei der der Azabicyclus bisher nur in sehr moderaten Ausbeuten von 35% zugänglich war (Schema 7.6).^[123]



Schema 7.6 Synthese des 2-Azabicyclo[3.3.0]-octans **142** bei 0 °C.

Die Umsetzung von **140** mit L-*N*-Fmoc-Phenylalaninal **100** zu **142** führte fast zu einer Verdopplung der Ausbeute auf 66%, ebenfalls unter Erhalt der Diastereoselektivität.

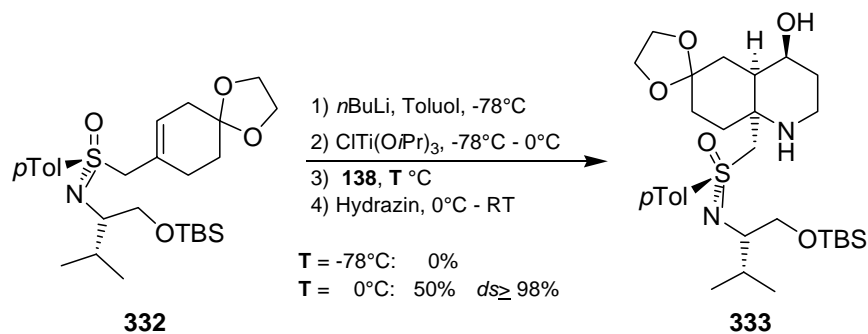
Um zu demonstrieren, dass diese Ergebnisse nicht nur für die Kombination aus einem cyclischen Alkenylsulfoximin mit einem acyclischen Aldehyd gelten, wurde der Azatricyclus **331** unter Verwendung des cyclischen Aldehydes L-*N*-Fmoc-Prolininal **330** synthetisiert (Schema 7.7).



Schema 7.7 Synthese des Azatricyclus **331** bei 0 °C.

Die Synthese gelang in einer guten Ausbeute von 58% mit exzellenter Diastereoselektivität (*ds* ≥ 98%). Ein Vergleich der Ausbeute ist jedoch hier nur bedingt möglich, da die vorher durchgeführte Synthese mit einer Ausbeute von 35% von dem epimeren Sulfoximin (*S_S*, *R_C* statt *S_S*, *S_C* wie bei **331**) ausging.^[91]

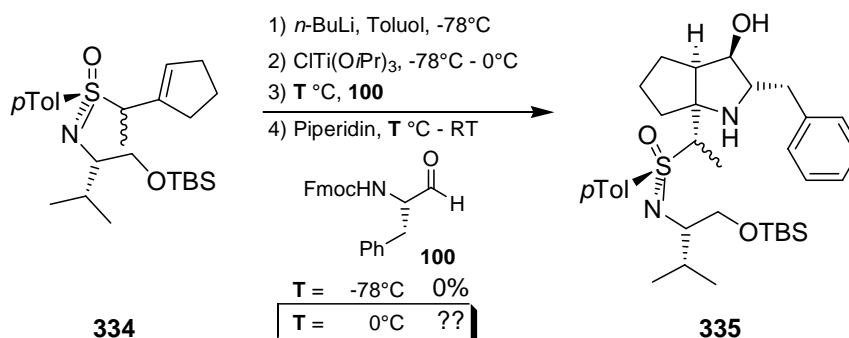
Das die Erhöhung der Reaktionstemperatur bei der γ -Hydroxyalkylierung nicht nur in einigen Fällen die Ausbeuten verbessern kann, sondern eine Umsetzung überhaupt erst ermöglicht, zeigt ein von P. Böhle durchgeführtes Experiment (Schema 7.8).^[135]



Schema 7.8 Synthese des „Westseiten“-funktionalisierten Azabicyclus **333** bei -78°C bzw. 0°C .

Bei seinen Versuchen zur Funktionalisierung der sogenannten „Westseite“ der Azacyclen setzte er das funktionalisierte 2-Alkenylsulfoximin **332** mit dem Aminopropanal **138** bei -78°C um. Bei dieser Temperatur erhielt er keinen Umsatz zum gewünschten Produkt **333**. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 0°C führte zu einer Ausbeute von 50% **333**. Damit ist gezeigt, dass die Erhöhung der Reaktionstemperatur nicht nur eine quantitative Verbesserung darstellt, sondern die konstitutionelle Breite des Verfahrens erweitert und somit eine neue Qualität darstellt.

Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass auch andere Umsetzungen, die bisher keinerlei Reaktivität zeigten, eventuell doch noch das gewünschte Produkt liefern könnten, wie zum Beispiel die Umsetzung des in der α -Position zum Schwefel methylierten Cyclopentenylmethylsulfoximins **334** zu **335** (Schema 7.9).



Schema 7.9 Bei -78°C nicht ablaufende Umsetzung zum α -methylierten Azabicyclus **335**.

Die Umsetzung bei -78°C wurde in früheren eigenen Arbeiten durchgeführt, lieferte jedoch kein Produkt.^[123] Eine Durchführung dieses Versuches bei 0°C könnte zum gewünschten Produkt **335** führen. Der gewünschte Azabicyclus **335**

sollte Edukt zur funktionalisierenden Desulfurierung sein, analog der Entschwefelung bei den α -methylierten Oxabicyclen (siehe Schema 3.30, S.50).^[89]

8 Synthese neuer Aza(poly)cyclen

Ein wesentliches Merkmal der in dieser Arbeit verwendeten Synthesesequenz zu enantio- und diastereomerenreinen hochsubstituierten Hetero(poly)cyclen ist die enorme konstitutionelle Breite der synthetisierbaren Verbindungen. Dies macht sie zu einem idealen Werkzeug zur Entwicklung von β -Turn-Mimetika. Um weitere mögliche Cores für β -Turn-Mimetika zu erschließen und zur Demonstration der konstitutionellen Breite des Verfahrens, sollten noch nicht realisierte Typen von Aza(poly)cyclen dargestellt werden (Abbildung 8.1).

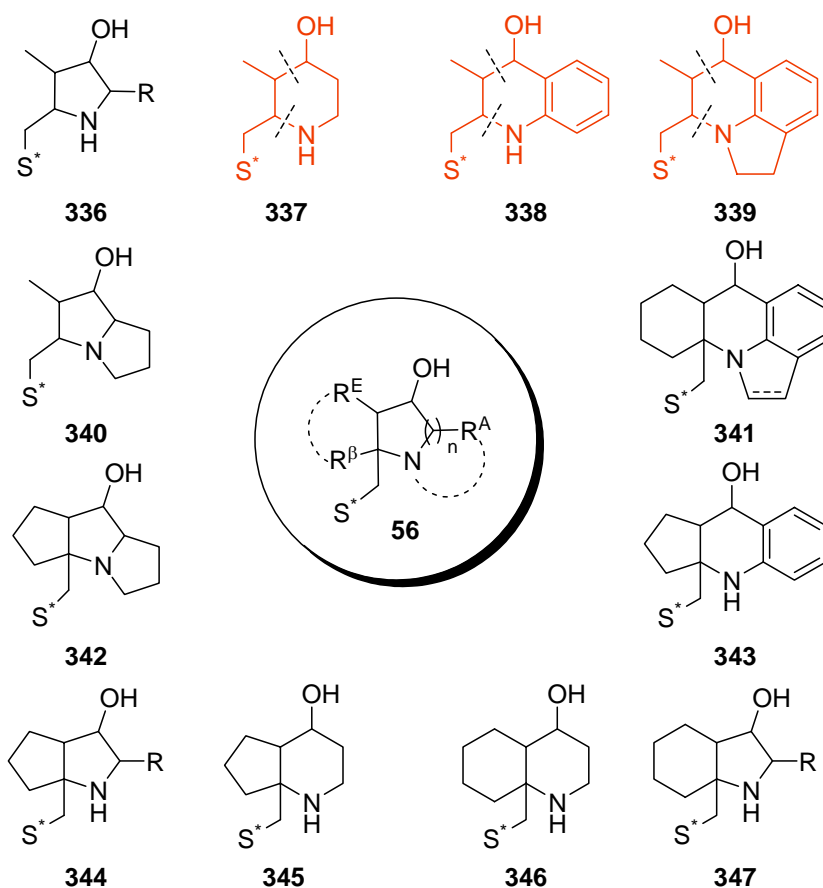
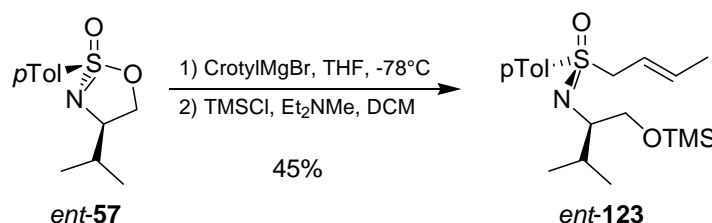


Abbildung 8.1 Konstitutionelle Breite der Azacyclensynthese (rot: noch nicht realisierte Cyclen); S*: chirales Sulfoximin-Auxiliar.

Die noch unbekannten Heterocyclen 337 - 339 enthalten alle ein Crotylsulfoximin als Reaktionspartner (siehe retrosynthetische Schnitte in

Abbildung 8.1). Daher steht dessen Synthese am Beginn des Versuches die fehlenden Verbindungen herzustellen.

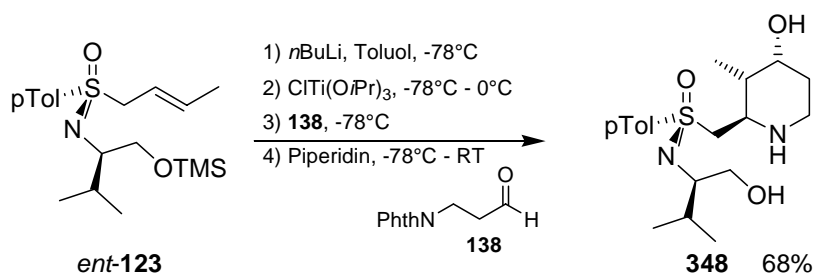
Die Darstellung des bekannten Crotylsulfoximins *ent*-**123** gelang nach literaturbekanntem Verfahren (Schema 8.1).^[108]



Schema 8.1 Darstellung von Crotylsulfoximin *ent*-**123** aus dem Sulfonimidat *ent*-**57**.

Durch nukleophile Ringöffnung des Sulfonimidates *ent*-**57** mit Crotylmagnesiumbromid und anschließendem Schutz des Alkohols als Trimethylsilylether gelang die Synthese von *ent*-**123** in 45% Ausbeute. Die Verwendung des Trimethylsilylethers anstatt des bei den cyclischen Alkenylmethylsulfoximinien üblichen TBS-Ethers war notwendig, da es sonst, wie frühere Untersuchungen ergaben, zu Einbußen in der Diastereoselektivität der γ -Hydroxyalkylierung kam.^[168]

Die Umsetzung mit dem 3-Phthalimidopropanal **138** erfolgte nach dem ursprünglichen Standardprotokoll mit der Zugabe des Elektrophils bei -78°C und ergab nach chromatographischer Aufreinigung, die zur Desilylierung führte, das Piperidin **348** in guten 68% Ausbeute (Schema 8.2).



Schema 8.2 Synthese des Piperidinderivates **348**.

Der ebenfalls noch nicht realisierte Tricyclus **339** enthält ein in der Natur häufig vorkommendes Strukturelement, das Indol(in) (Abbildung 8.2).

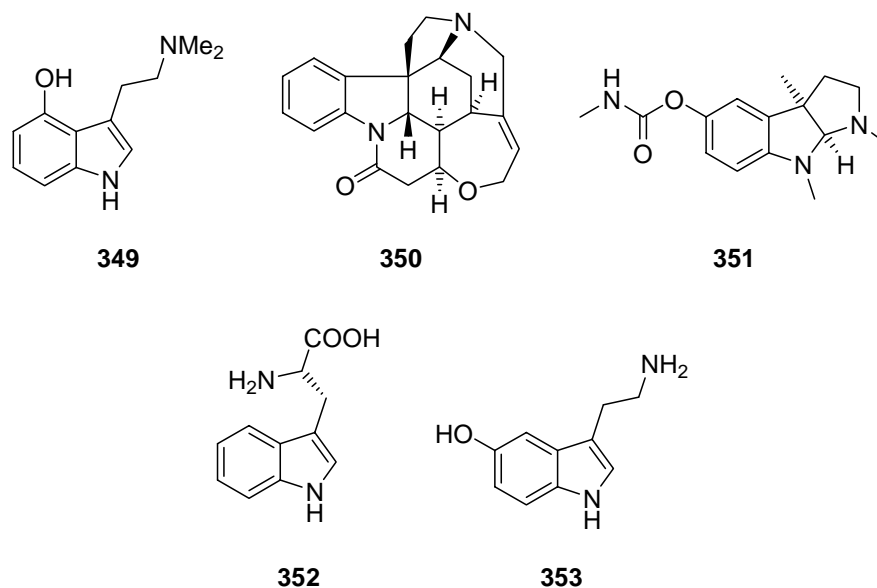
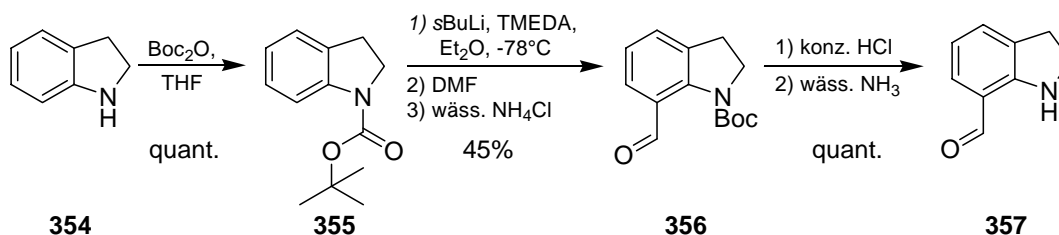


Abbildung 8.2 Das Indol(in)-Motiv in Natur- und Wirkstoffen.

Dieses ist nicht nur in zahlreichen Alkaloiden, wie zum Beispiel im Halluzinogen Psilocin **349**, Strychnin **350**, oder dem als reversiblen Cholinesterasehemmer gegen diverse Vergiftungen eingesetzten Physostigmin (Anticholinum®) **351**, sondern auch in vielen Peptiden in Form der Aminosäure Tryptophan **352** vorhanden. Strukturell eng verwandt mit Tryptophan ist das Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) **353**, das ein breites Wirkungsspektrum im Bereich des Magen-Darm-Traktes, der Bronchien und des kardiovaskulären Systems sowie im ZNS besitzt. Für 5-HT sind eine Vielzahl von Rezeptoren bekannt, deren Agonisten und Antagonisten Ziel der Pharmaforschung waren und sind. Bereits aus diesem kleinen Ausschnitt der vielfältigen Wirkungen von Indolin(in)-Derivaten kann man erkennen, dass diese ein lohnendes Syntheseziel sind.

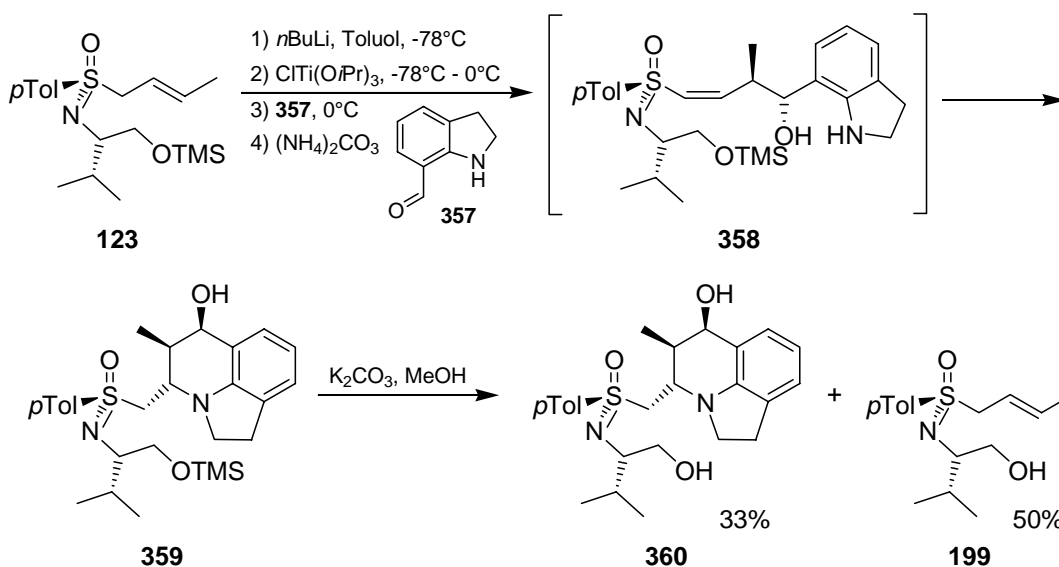
Die Synthese des in Abbildung 8.1 gezeigten Tricyclus **339** erforderte zunächst die Darstellung des entsprechenden 7-Indolincarbaldehydes **357** ausgehend von Indolin **354** (Schema 8.3).



Schema 8.3 Darstellung von 7-Indolincarbaldehyd **357**.

Man erhielt den Aldehyd **357** nach Schützen des Indolinstickstoffes als *tert*-Butylcarbamate **355**, das auch für die Metallierung mit *s*-Butyllithium als dirigierende Gruppe wirkt, anschließender Umsetzung mit Dimethylformamid zu **356** und abschließender Deblockierung des Stickstoffes in einer Gesamtausbeute von 45%.^[169] Auf einen Schutz des Indolinstickstoffes für die nachfolgende Synthese wurde verzichtet, da M. Gerlach bereits durch die erfolgreiche Hydroxyalkylierung mit einem ungeschützten Phenol zeigen konnte, dass das Titanreagenz nur als Nukleophil und nicht als Base wirkt.^[89,90] Da der pK_a des Indolins mit 24.5^[170] deutlich über dem des eingesetzten Phenols ($pK_a \approx 9$)^[171] liegt, sollte man somit den ungeschützten Indolincarbaldehyd **357** einsetzen können.

Die Synthese zu **359** wurde unter Zugabe des Aldehyds bei 0 °C durchgeführt (Schema 8.4).

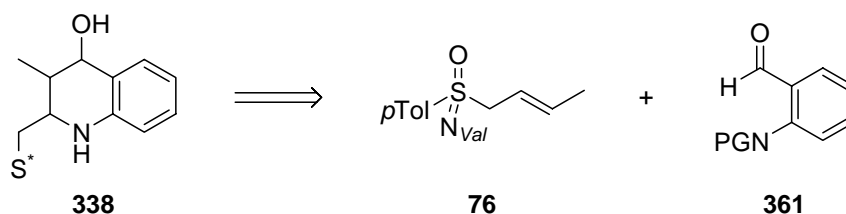


Schema 8.4 Umsetzung zum Azatricyclus **360**.

Aufgrund der Tatsache, dass man die Synthese ohne Schutzgruppe durchführte, sollte das 4-Hydroxyvinylsulfoximin **358** aufgearbeitet werden. Die Reaktion ließ sich allerdings nicht zu vollständigem Umsatz führen, wie aus der Reaktionslösung entnommene Proben im Dünnschichtchromatogramm zeigten. Ein nach der Aufarbeitung mit Ammoniumcarbonat-Lösung aufgenommenes ^1H -NMR-Rohspektrum ließ vermuten, dass zum einen nur etwa 50% des Eduktes umgesetzt wurden und dass zum anderen wider Erwarten ein Großteil des erwarteten Produktes **358** direkt zum Tricyclus **359** weiterreagiert hatte. Um Probleme während der Chromatographie durch teilweise Desilylierung des TMS-Ethers zu umgehen, setzte man das erhaltene Rohprodukt **359** zur vollständigen Desilylierung mit K_2CO_3 in Methanol um. Man erhielt nach Reinigung, wie bereits im Rohspektrum zu sehen, 50% des desilylierten Eduktes **199** zurück. Tatsächlich konnte kein 4-Hydroxyvinylsulfoximin **358** isoliert werden, allerdings der Tricyclus **360** in mäßigen 33% Ausbeute.

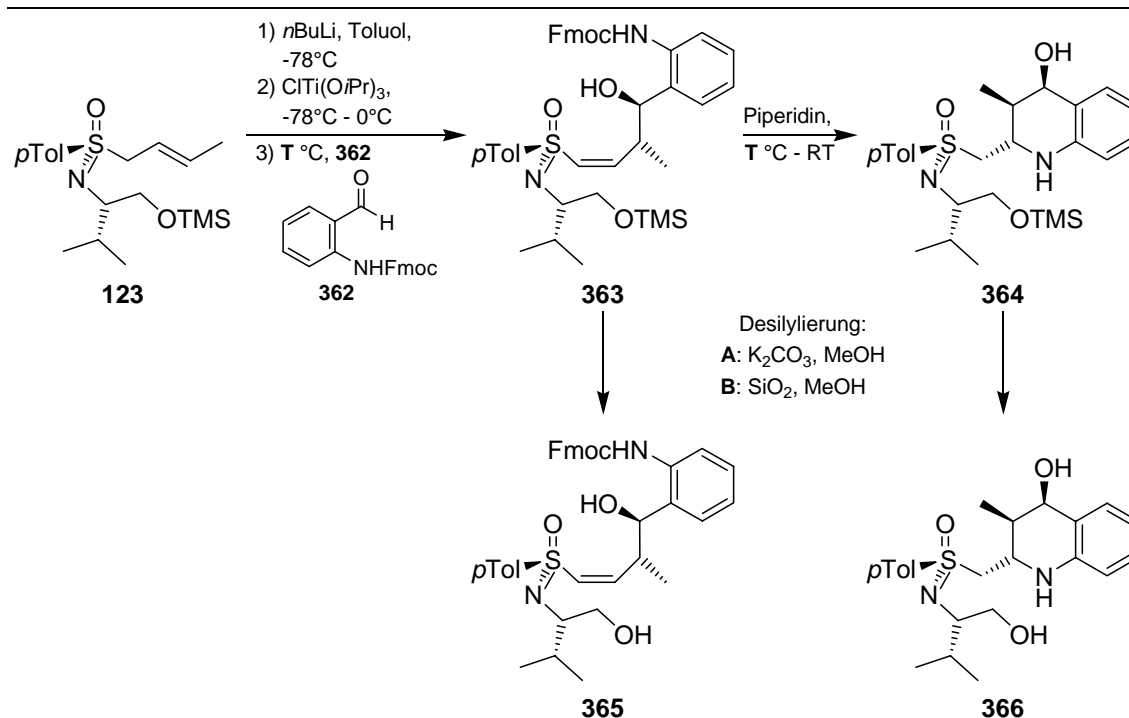
Auch das verbliebene, bislang noch nicht realisierte Tetrahydrochinolin-Derivat **338** (vergl. Abbildung 8.1, S. 139) ist aufgrund der strukturellen Nähe zum Indolin potentiell interessant zum gezielten Aufbau von Wirkstoffen.

Die Synthese zum gewünschten aromatischen Bicyclus **338** ging von Crotylsulfoximin **76** und dem geschützten Aminobenzaldehyd **361** (Schema 8.5) aus.



Schema 8.5 Zerlegung des Tetrahydrochinolins **338** in die Edukte.

Allerdings erwies sich die Synthese schwieriger als erwartet. Erste Versuche mit der Aldehydzugabe bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und direkter Cyclisierung (one-pot-Sequenz) ergaben nach der vollständigen Desilylierung mit Kaliumcarbonat in Methanol inseparable Produktgemische (#1 in Tabelle 8.1).

Tabelle 8.1 Versuche zur Synthese des Tetrahydrochinolins **366**.

#	T [°C]	Desilylierungs- methode	erwartetes Produkt	Isoliert / beobachtet
1	-78	A	365	Inseparables Gemisch
2	-78	A	366	Edukt-OH 199 66%
3	0	A	365	Zers. der Fmoc-Schutzgruppe
4	-30	B	366	366 / Edukt-OH 199 1 : 1
5	-30	B	365	365 / Edukt-OH 199 1 : 1

Deshalb wollte man die Synthese in den Einzelschritten mit Isolierung des 4-Hydroxyvinylsulfoximins **365** durchführen. Die γ -Hydroxyalkylierung wurde auch hier bei -78°C durchgeführt. Nach der Desilylierung erhielt man lediglich das desilylierte Crotylsulfoximin **199** zu 66% (#2 in Tabelle 8.1). Dies kann an mangelnder Reaktivität, oder an der Zersetzung des Produktes während der Aufarbeitung oder Desilylierung liegen. Im Falle mangelnder Reaktivität, könnte eine Temperaturerhöhung zu höherer Reaktivität und damit einem besseren Ergebnis führen. Bei der Erhöhung der Reaktionstemperatur der γ -Hydroxyalkylierung auf 0°C (#3 in Tabelle 8.1) erhielt man nach der Desilylierung allerdings sehr viele Produkte. Man konnte auch wieder das

desilylierte Crotylsulfoximin **199** isolieren, sowie erstaunlicherweise Zersetzungsprodukte der Fmoc-Schutzgruppe, wie das Dibenzofulven und Fluorenylmethanol. Aus einer unseparierbaren Mischfraktion konnte man im ^1H -NMR-Spektrum Signale, die vermutlich zum gewünschten Bicyclus **366** gehörten, erkennen.

Daraufhin entschloss man sich dazu, die Reaktion bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durchzuführen. So hat man eine erhöhte Reaktivität gegenüber der Reaktion bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, allerdings eine geringere als bei $0\text{ }^\circ\text{C}$, was eine Zersetzung verhindern sollte. Es wurde sowohl die one-pot-Sequenz durchgeführt, als auch die stufenweise Durchführung mit Isolation des 4-Hydroxyvinylsulfoximins **365** angewendet (#4 und #5 in Tabelle 8.1). Die parallel durchgeführten Reaktionen zeigten nach zwei Stunden auf dem Dünnschichtchromatogramm noch über 50% Edukt, aber auch eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit brachte keine Verbesserung des Umsatzes. Ansatz #4 wurde aufgearbeitet und zur Entfernung der TMS-Schutzgruppe in Methanol aufgenommen und mit Kieselgel gerührt. Man erhielt nach Chromatographie 50% des Aldehydes zurück und eine aus dem gewünschten 4-Hydroxyvinylsulfoximin **365** und Crotylsulfoximin **199** bestehende Mischfraktion. Aus dem ^1H -NMR-Spektrum lässt sich erkennen, dass beide Komponenten zu gleichen Teilen vorliegen (Abbildung 8.3).

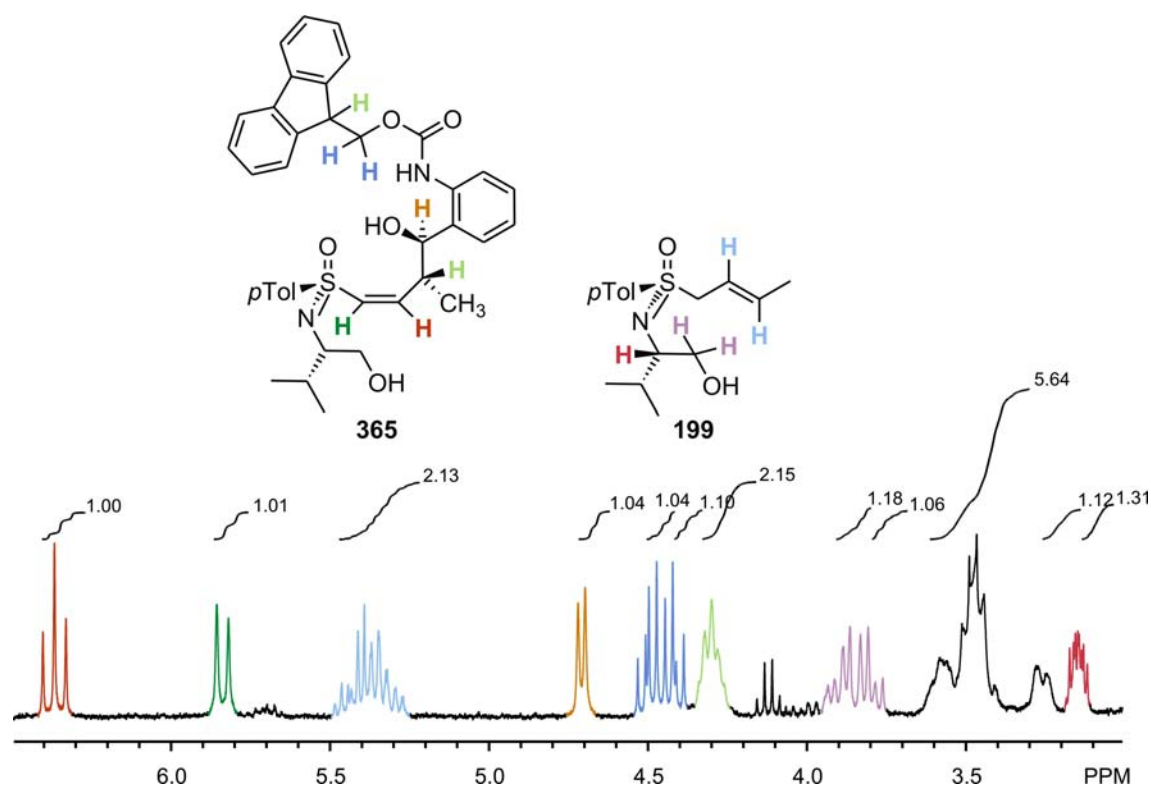
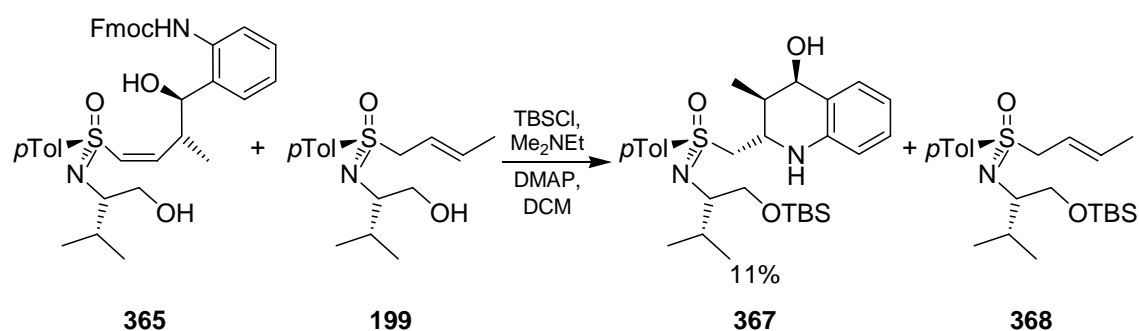


Abbildung 8.3 Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches von **365** / **199**.

Dies ergibt sich aus den Integralen der Signale der beiden Protonen an der Doppelbindung des Vinylsulfoximins **365** (rotes Triplett und grünes Dublett) und der Protonen an der Doppelbindung von **199** (hellblau eingefärbt).

Um eine Trennung des Gemisches erreichen zu können, sollten sowohl **365** als auch **199** in der Valin-Seitenkette als TBS-Ether geschützt werden (Schema 8.6).

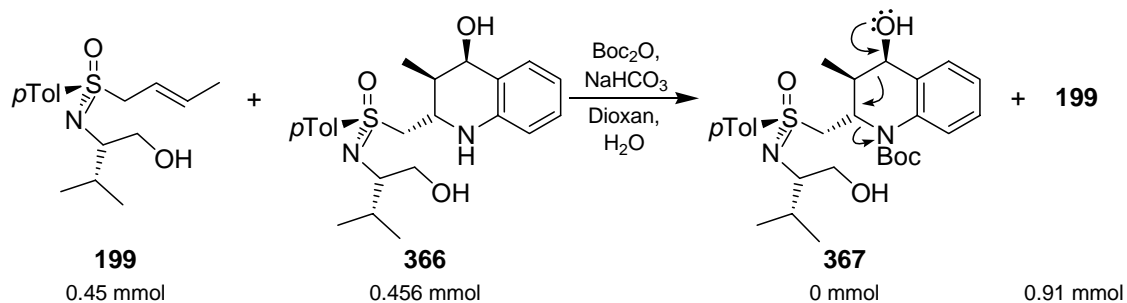


Schema 8.6 Silylierung des 1 : 1-Gemisches von **365** / **199** zum Bicyclus **367** und zum TBS-geschützten Crotylsulfoximin **368**.

Die Einführung erfolgte unter Standardbedingungen mit Ethyldimethylamin und Dimethylaminopyridin in Dichlormethan. Unter diesen Bedingungen sollte die Fmoc-Schutzgruppe stabil sein, da ihre Halbwertszeit in

Diisopropylethylamin, das in etwa mit Ethyldimethylamin vergleichbar ist, 10 Stunden beträgt. Die Vervollständigung der Reaktion erforderte acht Stunden, so dass doch mit einer teilweisen Entschützung gerechnet werden musste. Tatsächlich erhielt man die aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches berechnete Menge an TBS-geschütztem Crotylsulfoximin **368** und als Folge der Entschützung den gewünschten Bicyclus **367** in 11% Ausbeute (bezogen auf ursprünglich eingesetztes **365**). Geschütztes Vinylsulfoximin konnte nicht sauber erhalten werden. Da das gewünschte Produkt **367** nur in schlechter Ausbeute erhalten werden konnte, erschien dieser Weg als nicht geeignet zu dessen Darstellung.

Ansatz #5 wurde mit Piperidin zu **364** cyclisiert. Nach Fällen des Piperidin-Dibenzofulven-Adduktes wurde das Rohprodukt ebenfalls mit Kieselgel in Methanol desilyliert. Nach Chromatographie erhielt man außer Zersetzungsprodukten noch eine Mischfraktion, in der desilyliertes Crotylsulfoximin **199** und der gewünschte Bicyclus im Verhältnis von ungefähr 1:1 vorlagen. Um diese Fraktion zu separieren, versuchte man die Aminofunktion des Bicyclus als *tert*-Butylcarbamate zu schützen (Schema 8.7).



Schema 8.7 Versuch des *N*-Boc-Schutzes zur Separation der Mischfraktion **199** / **366**.

Jedoch isolierte man ausschließlich das Crotylsulfoximin **199**. Da die isolierte Ausbeute der Summe der eingesetzten Eduktmengen entsprach, wurde auf eine vollständige Zersetzung des Bicyclus geschlossen. Offensichtlich ist das System sehr labil. Vermutlich wurden durch den Schutz des Tetrahydrochinolinstickstoffes mit der elektronenziehenden *tert*-Butylcarbamategruppe die elektronischen Eigenschaften des Moleküls so beeinflusst, dass selbst unter

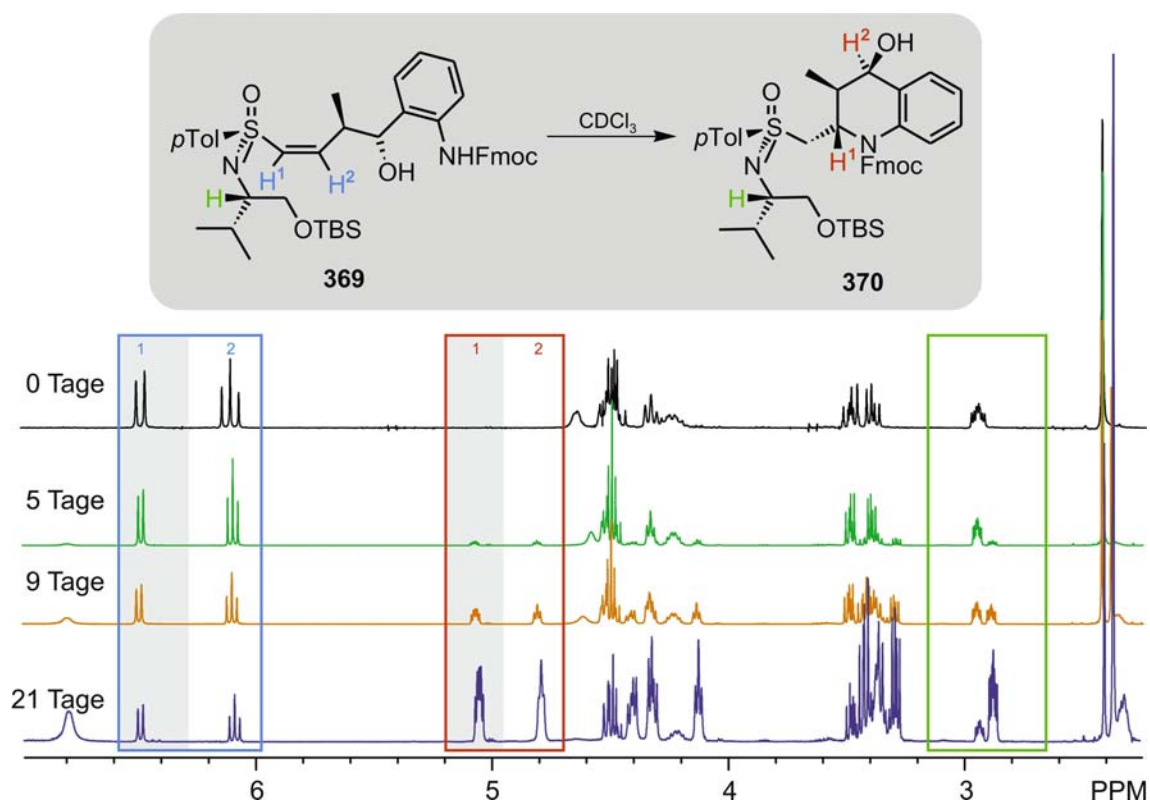
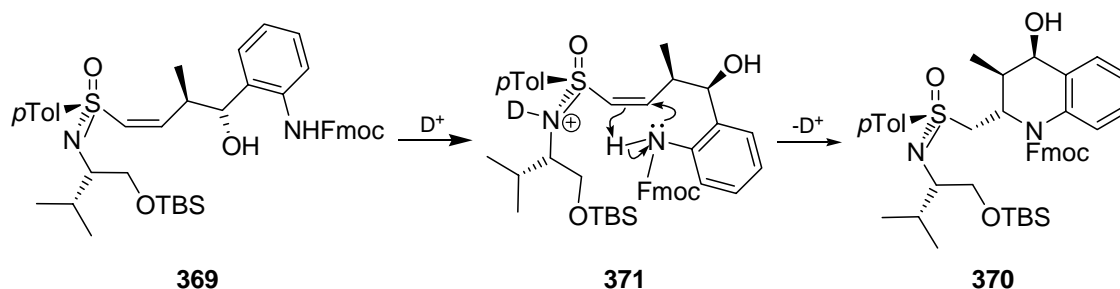


Abbildung 8.4 Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektren von **369** in CDCl_3 über einen Zeitraum von drei Wochen.

Es zeigte sich, dass das 4-Hydroxyvinylsulfoximin **369** vermutlich durch in dem Lösemittel vorhandene Salzsäure in den noch Fmoc-geschützten Bicyclus **370** umgewandelt wird. Gut zu sehen in Abbildung 8.4 sind die beiden abnehmenden Signale der Protonen an der Doppelbindung von **369** (von oben nach unten im blauen Kasten, bzw. blau markiert in Abbildung 8.4), sowie die zunehmenden Signale der beiden rot markierten Protonen von **370**. An den grün markierten Protonen der Valin-Seitenkette sowohl von **369** als auch von **370** konnte man gut das Verhältnis der in sich umwandelnden Verbindungen beobachten.

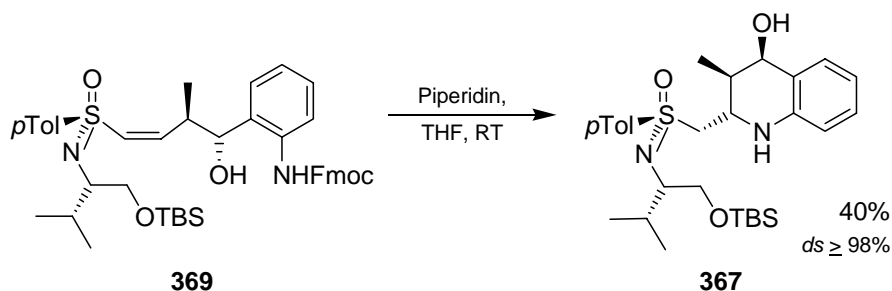
Diese Cyclisierung durch Spuren von Säure war überraschend und wurde vorher noch nicht beobachtet. Eine mögliche Erklärung könnte die bevorzugte Protonierung des Sulfoximinstickstoffes vor dem Fmoc-geschützten anilinischen Stickstoff sein (Schema 8.9).



Schema 8.9 Vermuteter Mechanismus der Umwandlung von **369** über das *S*-Aminosulfoxoniumsalz **371** in das Fmoc-geschützte Tetrahydrochinolin **370**.

Das so entstehende *S*-Aminosulfoxoniumsalz **371** stellt einen besseren Michael-Akzeptor als das Vinylsulfoximin **369** dar, wodurch die Cyclisierung zu **370** eingeleitet werden könnte. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt für das α -C neben der Sulfoximingruppe ein Singulett und kein Triplett, so dass man von einer Umprotonierung und nicht von einer Deuterierung durch im Lösungsmittel vorhandene Deuteronen ausgehen kann. Sollte diese Umwandlung kein Einzelfall sein, könnte man eventuell in einem Schritt *N*-geschützte Azacyclen synthetisieren.

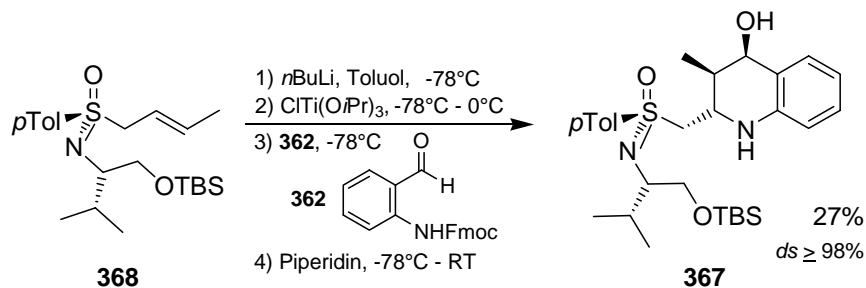
Um nun aus dem Vinylsulfoximin **369** den gewünschten Bicyclus zu erhalten, löste man es in THF und leitete die Cyclisierung durch Zugabe von Piperidin ein (Schema 8.10).



Schema 8.10 Cyclisierung von **369** zum ungeschützten Tetrahydrochinolin **367**.

Allerdings erhielt man nur 40% von **367**, was eventuell auf die geringe Gesamtmenge des umgesetzten Vinylsulfoximins **369** zurückzuführen ist. Bei kleinen Mengen ist oftmals die Abtrennung des sehr voluminösen Piperidin-Benzofulven-Addukts problematisch und kann zu Mitfällung des Produktes führen.

Da nun bekannt war, dass die Reaktion diastereoselektiv verläuft, führte man die Reaktion zur Vermeidung dieser Probleme als one-pot-Sequenz durch (Schema 8.11).



Schema 8.11 Synthese des Tetrahydrochinolins **367** über die one-pot-Sequenz.

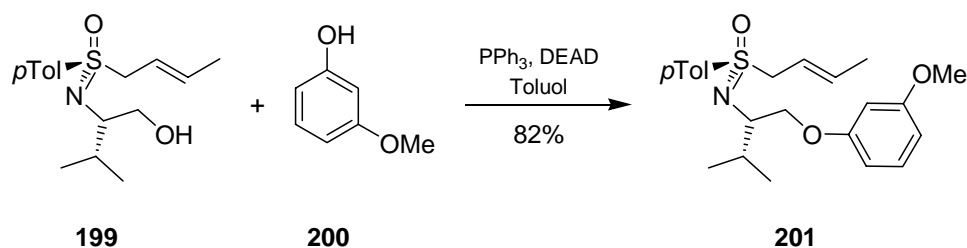
Legt man einen ähnlichen Reaktionsverlauf der γ -Hydroxyalkylierung wie in der Einzelsequenz zugrunde, gelang hier die Cyclisierung offenbar fast vollständig und man isolierte **367** in befriedigenden 27% Ausbeute (gegenüber 12% aus den Einzelschritten).

Es gelang also, die drei noch fehlenden Azacyclen in mäßigen bis guten Ausbeuten darzustellen. Allerdings konnten durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur nicht generell bessere Ausbeuten erzielt werden. In manchen Fällen war gar eine niedrige Temperatur von Vorteil. Trotzdem erlaubt die durch die Invarianz der Stereoselektion gegenüber der Reaktionstemperatur gegebene weitgehende Flexibilität bei der Temperatúrauswahl die Synthese von Azacyclen, die bisher nicht zugänglich waren. Ein überraschender Befund war die diastereoselektive Synthese von **369** bzw. **367** mit dem *O*-TBS-geschützten Crotylsulfoximin entgegen den bisherigen Erfahrungen bei der Synthese von Tetrahydrofuranen. Falls dieses Ergebnis sich auf weitere Azacyclen übertragen ließe, würde dies die Synthese vor allem in Bezug auf chromatographische Reinigung erleichtern und könnte so zu besseren Ausbeuten führen.

9 Zusammenfassung und Ausblick

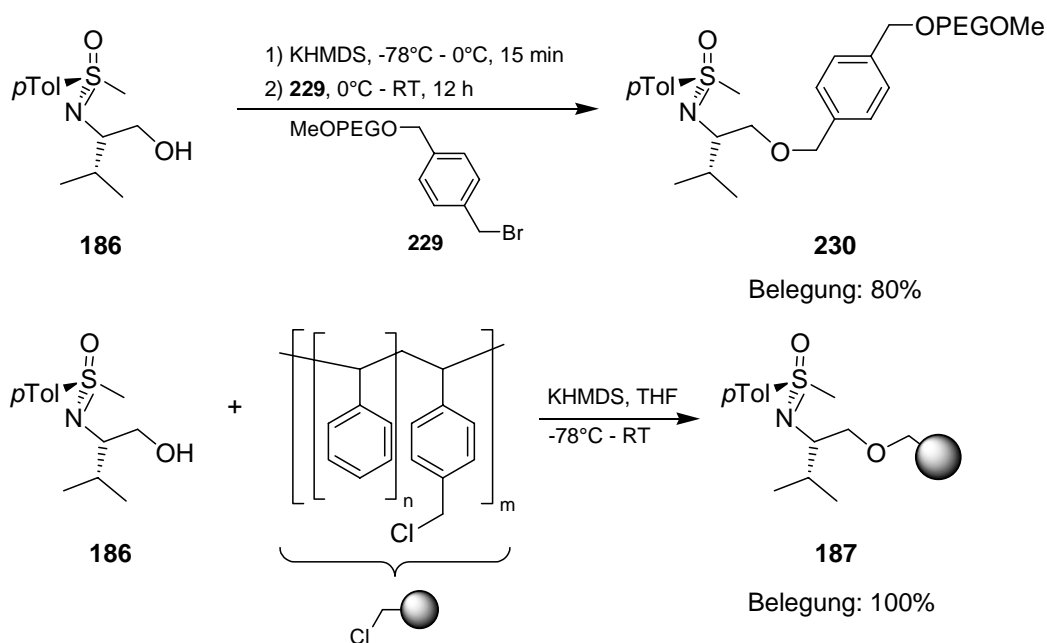
Ziel dieser Arbeit war die strukturelle und methodische Weiterentwicklung der Methode zur asymmetrischen Synthese hochfunktionalisierter Aza(poly)cyclen von M. Reggelin in Bezug auf die Synthese nichtpeptidischer Peptidmimetika. Dabei konnten folgende Ziele erreicht werden:

- Bei Versuchen zur Übertragung der Synthesesequenz an einen polymeren Träger gelang erstmals eine Funktionalisierung der Valin-Seitenkette eines allylischen Sulfoximins mittels Mitsunobu-Reaktion (Schema 9.1).



Schema 9.1 Erste in der Seitenkette eines Alkenylsulfoximins durchgeführte Mitsunobu-Reaktion.

- Die Anknüpfung von Methylsulfoximin **186** an die löslichen Polymere MeOPEG und NCPS konnte mit guter, bzw. exzellenter Beladung realisiert werden (Schema 9.2).

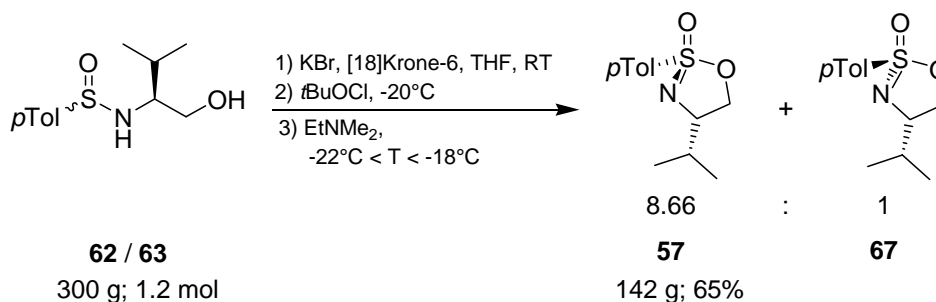


Schema 9.2 Anbindung von Methylsulfoximin an die löslichen Polymere MeOPEG und NCPS.

In einem Syntheseprojekt in Zusammenarbeit mit der Solvay Pharmaceuticals GmbH zur Synthese potentieller Neurokinin-Antagonisten sollten die vier möglichen Diastereomeren eines azabicyclischen Grundgerüsts in ausreichenden Mengen zur weiteren Dekoration mit pharmakophoren Gruppen synthetisiert werden.

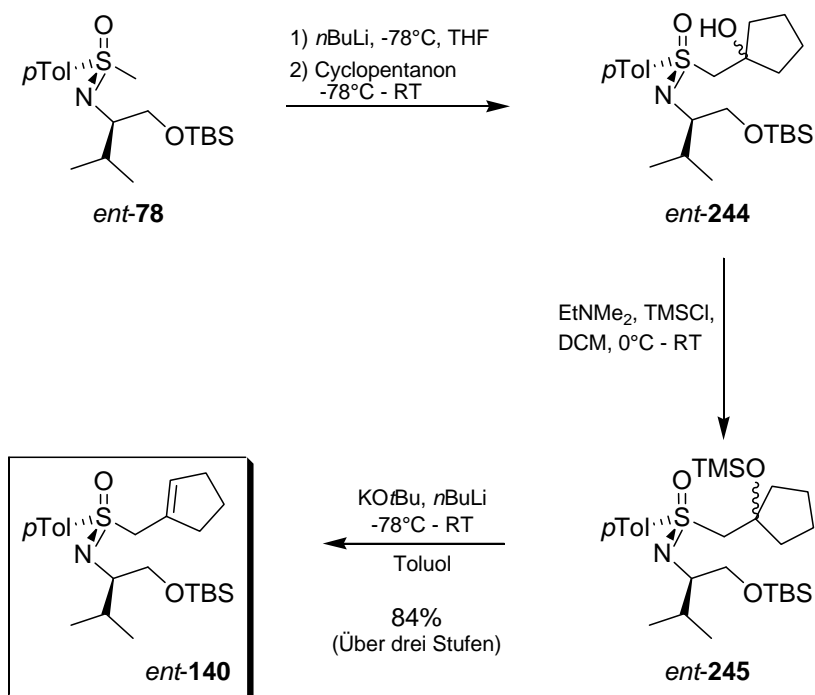
Dies erforderte die Anpassung der Synthesen der Edukte, speziell der cyclischen Sulfonimide **57** bzw. *ent*-**57** und den daraus synthetisierten Cyclopentenylmethylsulfoximin *ent*-**140** bzw. **140**, auf die erforderlichen größeren Mengen.

- Es wurde die mit 1.2 mol bislang größte Cyclisierung des Epimeren-Gemisches der Sulfinamide **62** / **63** zum cyclischen Sulfonimidat **57** erfolgreich durchgeführt (Schema 9.3).



Schema 9.3 Größte bisher durchgeführte Cyclisierung von 1.2 mol Sulfonamid **62 / 63** zu den cyclischen Sulfonimidaten **57 / 67**.

- Die Synthese des aus Methylsulfoximin *ent*-**78** synthetisierten Alkenylsulfoximins *ent*-**140** wurde bislang als 'One-pot'-Synthese durchgeführt. Die Unterteilung der Synthese in Einzelschritte und Wechsel der Base verbesserte die Ausbeute entscheidend (84% gegenüber 60%; Schema 9.4).



Schema 9.4 Verbesserte Darstellung von *ent*-**140** durch Einzelschritte und Verwendung von Kalium-*tert*-Butylat / *n*-Butyllithium als Base im letzten Schritt.

- Im Rahmen dieser Arbeit wurden jeweils 3 g der beiden in Abbildung 9.1 gezeigten desulfurierten Bicyclen *ent*-**255** und *ent*-**256** synthetisiert.

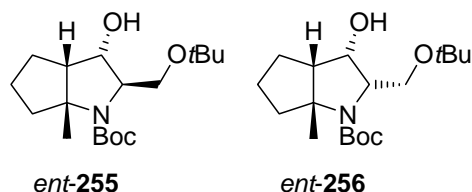


Abbildung 9.1 Synthetisierte Grundgerüste potentieller Neurokinin-Antagonisten.

Die azabicyclischen Grundgerüste sollten mit unterschiedlichen Kombinationen pharmakophorer Reste dekoriert werden (siehe Kapitel 6, S. 109ff).

- Mit der Synthese des vollständig funktionalisierten potentiellen Neurokinin-Antagonisten **271**, sowie des *O*-allylierten Bicyclus **306** konnte gezeigt werden, dass auf diesem Weg hochfunktionalisierte diastereomerenreine Aza(poly)cyclen als potentielle Peptidmimetika in zu Prüfzwecken relevanten Mengen hergestellt werden können (Abbildung 9.2).

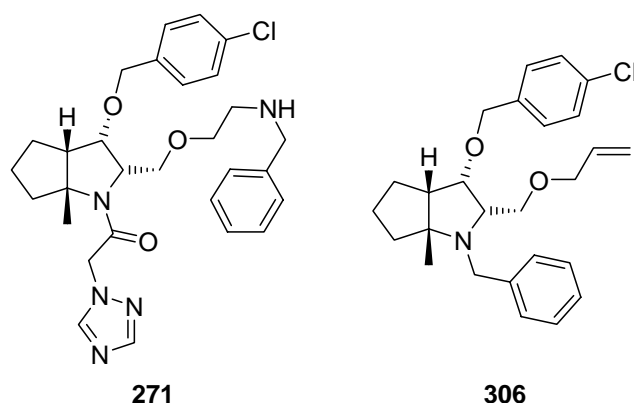
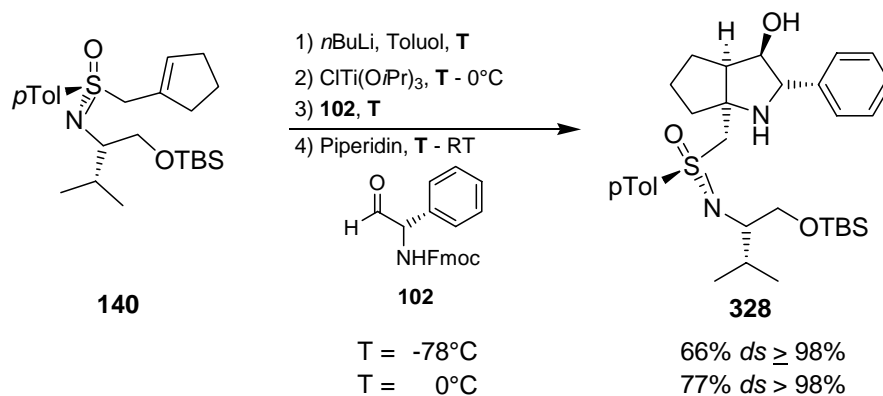


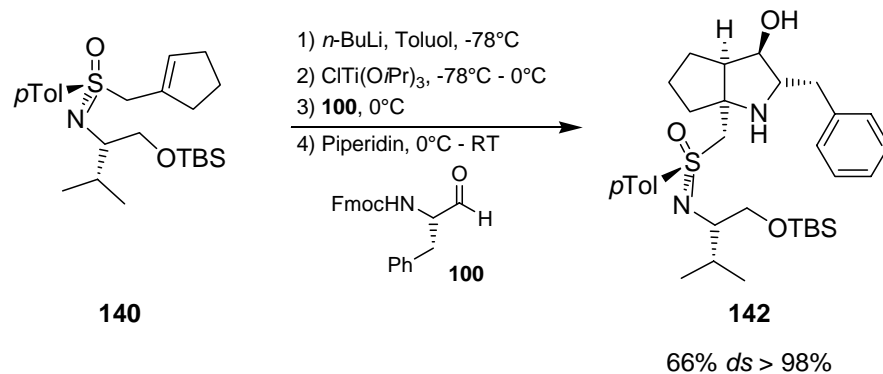
Abbildung 9.2 Die potentiellen Neurokinin-Antagonisten **271** und **306**.

Eine Untersuchung des Mechanismus der Stereoselektion bei der γ -Hydroxyalkylierung bewies, dass bis 0 °C keine Abhängigkeit derselben von der Temperatur besteht. Die Diastereoselektivität der Reaktion blieb trotz einer Erhöhung der Reaktionstemperatur, sowohl bei der Deprotonierung des Alkenylsulfoximins als auch bei der Umsetzung der titanierten Spezies, von -78 °C bis 0 °C voll erhalten und war in allen Fällen $ds \geq 98\%$ (Schema 9.5).



Schema 9.5 Versuche zur Temperaturabhängigkeit der Stereoselektion.

- Diese Arbeit lieferte ein weiteres starkes Indiz für die Richtigkeit des bisher favorisierten Mechanismus mit einer konfigurativen stabilen Titanverbindung, da es bei dem alternativen Mechanismus mit einer konfigurativen labilen Titanverbindung bei einer Temperaturerhöhung zu einer Änderung der Diastereoselektivität kommen sollte.
- Es wurde ein neues Standardprotokoll für die Synthesesequenz erarbeitet, bei dem die Deprotonierung des Alkenylsulfoximins bei -78°C , die anschließende Transtitanierung und die Reaktion mit dem Elektrophil bei 0°C erfolgen (Schema 9.6).



Schema 9.6 Optimierte Standardprotokoll zur Synthese von Aza(poly)cyclen am Beispiel der Synthese von **142**.

In einigen Fällen konnten so signifikante Verbesserungen der Ausbeute von bis zu 100% gegenüber dem ursprünglichen Protokoll, bzw. Umsetzungen überhaupt erst erreicht werden (siehe Kapitel 7.3, S. 135ff).

- Die konstitutionelle Breite des Verfahrens konnte durch die Synthese dreier bislang noch nicht realisierter Typen von Azacyclen, dem Piperidin **348**, dem Indolintricyclus **360** und dem Tetrahydrochinolin **367** erfolgreich gezeigt und erweitert werden (Abbildung 9.3).

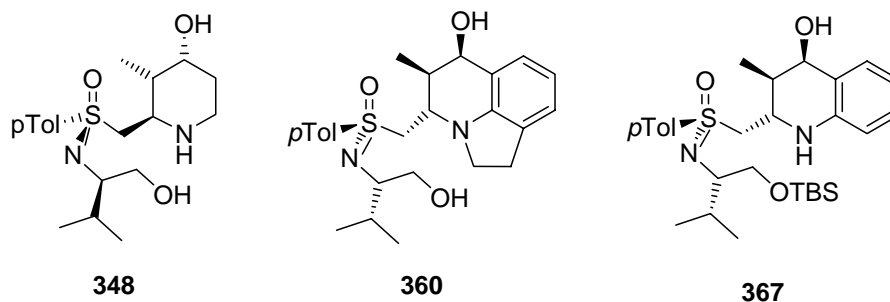
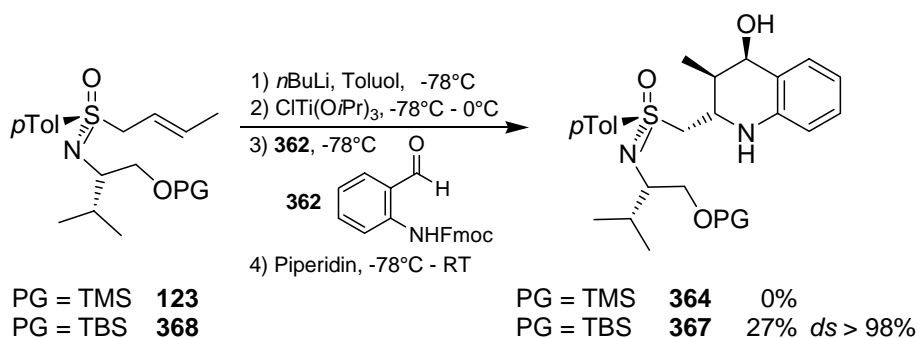


Abbildung 9.3 Vormalis nicht realisierte Typen von Azacyclen.

- Mit der Synthese von **367** gelang erstmals die diastereoselektive Darstellung eines Azabicyclus aus dem *O*-TBS-geschützten Crotylsulfoximin **368** anstelle des *O*-TMS-geschützten Crotylsulfoximins **123** (Schema 9.7).



Schema 9.7 Synthese von **367** aus dem *O*-TBS-geschützten Crotylsulfoximin **368**.

Dies ist insofern bemerkenswert, da die Synthese von Oxacyclen aus **368** zu einem Verlust der Diastereoselektivität führte.

Aus den erreichten strukturellen und methodischen Fortschritten ergeben sich weitere Möglichkeiten und Fragestellungen:

- Durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur bei der γ -Hydroxyalkylierung ließen sich bei einigen Azacyclen Ausbeuteverbesserungen erreichen, wohingegen die Synthese anderer erst durch die

erhöhte Temperatur gelang. (vergl. Schema 7.8, S. 137). Mit Hilfe der im Rahmen dieser Arbeit optimierten Methode lassen sich nun auch Azacyclen darstellen, die bisher nicht oder nur schwer zugänglich waren.

- Dies könnte zum Beispiel auf die Synthese von α -methylierten Azacyclen zutreffen, die bislang nicht zugänglich waren.^[123] Damit ergäbe sich eine alternative Möglichkeit der funktionalisierenden Desulfurierung analog der Desulfurierung von α -methylierter Oxacyclen (siehe Schema 7.9, S. 137).^[89]
- Die gelungene Synthese von **367** aus *O*-TBS-geschütztem Crotylsulfoximin **368** (Schema 9.7) wirft die Frage auf, ob die Diastereoselektivität bei der Synthese von Azacyclen mit **368** generell erhalten bleibt. Dies wäre eine bedeutende Erleichterung der Synthese von Azacyclen, die den Einsatz offenkettiger Alkenylsulfoximine erfordern.
- Es wäre zu überprüfen, ob die sauer katalysierte Cyclisierung des Vinylsulfoximins **369** zum Fmoc-geschützten Bicyclus **370** auch bei anderen Vinylsulfoximininen auf einer präparativ angemessenen Zeitskala abläuft. Sie könnte einen direkten Zugang zu *N*-geschützten Azacyclen liefern.
- Die Synthese und anschließende Dekoration der azabicyclischen Grundgerüste zeigt, dass eine Synthese nichtpeptidischer Peptidmimetika mit dieser Methode möglich ist.
- Die Verwirklichung des Konzeptes des rationalen Designs topologischer β -Turn-Mimetika aus der Kenntnis von β eines β -Turns erfordert sowohl die Synthese von Azacyclen mit einer Geometrie, die ihre Substituenten in geeigneter Form präsentieren, als auch solcher, die dies nicht tun. Erst durch den Vergleich der biologischen Daten der „guten“ und „schlechten“ Azacyclen sowie bekannter Antagonisten lassen sich Rückschlüsse auf die gelungene Umsetzung des Konzeptes ziehen.



10 Experimenteller Teil

10.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Die analytischen Daten wurden mit Hilfe der folgenden Geräte in Mainz (Mz) bzw. in Darmstadt (Da) bestimmt:

Die **Schmelzpunkte** (Smp.) wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungs-Apparatur nach Dr. Tottoli der Fa. Gallenkamp aufgenommen und sind unkorrigiert.

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR): Perkin Elmer 1720X und 1760X (beide Mz) und Perkin Elmer Paragon 1000 PC (Da).

Kernresonanz-Spektroskopie (NMR): Bruker DRX 500 (Da), DRX 400 (Mz), AM 400 (Mz), ARX 300 (Da), AC 300 (Da), AC 200 (Mz). Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard. Die Feinstruktur der Protonensignale wurde mit "s" für Singulett, "d" für Dublett, "t" für Triplet, "q" für Quartett, "m" für Multiplett, "dd" für Doppeldublett usw. angegeben. Breite Signale werden mit "br", Pseudomultiplizitäten mit "ps" bezeichnet. Die Lage der ^{13}C -Signale entnahm man den breitbandentkoppelten Spektren und die Zuordnung aus den DEPT-, HSQC- und HMBC-Spektren. Messfrequenz, Lösungsmittel und Temperatur wurden den Daten in Klammern vorangestellt. Die Auswertung der 1D-Spektren erfolgte unter Zuhilfenahme der Software WinNuts-NMR, die 2D-Spektren wurden unter Zuhilfenahme der Software XWin-NMR (Version 3.0) sowie Topspin 1.1 ausgewertet.

Drehwerte: Perkin Elmer Polarimeter 241 mit Haake D8 Thermostat (Mz und Da). Die Messungen erfolgten in 1 dm Küvetten. Aus den in Mainz über eine Quecksilberdampflampe gemessenen Werten wurden über die Drude-Gleichung der $[\alpha]_{\text{D}}$ berechnet.

$$[\alpha]_{\lambda} = \frac{\alpha \times 100}{c \times d} \qquad [\alpha]_D = \frac{A \times [\alpha]_{546}}{A + 1.3727} \qquad A = \frac{[\alpha]_{578}}{[\alpha]_{546} - [\alpha]_{578}}$$

Gleichung 10.1: d = Länge der Küvette [dm], α = Drehwert [°], c = Konzentration [g/100 ml], λ = Wellenlänge [nm].

Elementaranalysen: Serviceleistung des Organisch-chemischen Instituts der Universität Mainz, bzw. Darmstadt, an einem C,H,N,S-Analyseautomaten Vario EL der Firma Elementar (Mz und Da ab 12/2002) bzw. Perkin Elmer 240B (bis 11/2002) ausgeführt.

Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgelfertigplatten SilG/UV₂₄₅ von Macherey Nagel & Co., Düren, Schichtdicke 0.25 mm. Die Chromatogramme wurden mit Kammersättigung aufgenommen, zunächst unter einer UV-Lampe (256 nm) untersucht und dann mittels 1%-iger wässriger Kaliumpermanganatlösung oder Ninhydrinlösung und Erhitzen mit einem Heißluftfön Bosch PHG530-2 entwickelt.

Flash-Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (15-40 μ m) der Fa. Merck, bei einem Druck von 2-2,5 bar.

Wasserfreie Lösungsmittel: Diethylether, Toluol und THF wurden von Natrium/Benzophenon, Hexan und Dichlormethan von CaH₂ und Methanol von Magnesium abdestilliert.

Als Schutzgas kam Argon der Qualität 4.8 zum Einsatz.

Gehaltsbestimmung der Stammlösung metallorganischer Reagenzien:

In einen 10 ml Einhalskolben wiegt man ungefähr 156 mg (1.0 mmol) Menthol exakt ein, fügt eine Spatelspitze 1,10-Phenanthrolin hinzu, löst in 2 ml abs. THF und kühlt die klare Lösung auf 0 °C ab. Aus einer tarierten Spritze titriert man mit der Lösung des metallorganischen Reagenzes bis zum Farbumschlag nach rot und ermittelte durch Differenzwägung die benötigte Menge der metallorganischen Verbindung.

Aus dem Quotienten der eingewogenen Menthol-Menge in Millimol [mmol] und der Masse der benötigten Lösung in Gramm [g] ergibt sich der Gehalt der Lösung in [mmol/g].^[172]

$$\text{Gehalt der metallorganischen Verbindung [mmol / g]} = \frac{\text{Menthol - Menge [mmol]}}{\text{metallorg. Lösung [g]}}$$

Gleichung 10.2: Gehaltsbestimmung metallorganischer Reagenzien.

10.2 Darstellung der Reagenzien

10.2.1 *tert*-Butylhypochlorit^[173]

Zu 500 ml (0.68 mol) einer auf 6°C gekühlten (Eisbad) 13%igen wässrigen Natriumhypochloritlösung ließ man unter starkem Rühren mit einem KPG-Rührer eine Lösung von 74 ml (0.78 mol, 1.15 Äq.) *tert*-Butanol in 49 ml (0.86 mol, 1.26 Äq.) Eisessig in einer Portion zulaufen, wobei die Temperatur auf ca. 13 °C anstieg. Nach 3 Minuten überführte man die Reaktionsmischung in einen 500 ml Scheidetrichter, trennte die untere wässrige von der oberen gelben Produktphase, wusch die obere mit jeweils 50 ml 10%-iger Kaliumcarbonatlösung und Wasser, trocknete eine Minute über Calciumchlorid, filtrierte und bewahrte die gelbe, ölige Flüssigkeit in einer braunen Flasche bei 4°C auf. Man erhielt 64.69 g (88%).

Anmerkung:

Arbeiten mit *tert*-Butylhypochlorit sollten in einem abgedunkelten Abzug durchgeführt werden. Wegen der heftigen Reaktion mit Gummi ist jeglicher Kontakt mit diesem Material zu vermeiden.^[174]

10.2.2 Crotylgrignard

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 1.82 g (75 mmol) Magnesiumspäne mit ca. 10 ml Ether überschichtet und die Reaktion mit ~500 mg (0.5 mmol) des frisch destillierten Crotylbromids gestartet. Die restlichen 10 g Halogenidlösung (75 mmol, in 100 ml abs. Ether) tropft man nachfolgend langsam bei 0 °C zu (ein Tropfen/Sekunde). Bleibt die spontane Reaktion des Magnesiums mit dem Crotylbromid aus, kann sie durch schwaches Erwärmen oder durch Zufügen einiger Tropfen Methyljodid initiiert werden. Zur Vervollständigung der Reaktion kocht man 30 Minuten unter Rückfluss. Nach dem Absitzen des nicht umgesetzten Magnesiums überführt man die etherische Grignardlösung mit einer Umfüllnadel in eine mit Septum

verschlossene Standflasche. Der Gehalt der Lösung wird vor der Reaktion titrimetrisch bestimmt.

10.2.3 Samariumdiiodid^[114,175]

Man legt 5.1 Äquivalente Samarium und 5 Äquivalente 1,2-Diodethan in einem Kolben vor und fügt bei RT 3.5 ml/(mmol Sm) trockenes, entgastes THF hinzu. Nach 60 Minuten (Farbenwechsel von farbloser Suspension über braun, braungrün und grün nach tief-blau) ist das Reagenz fertig und die Zugabe des zu desulfurierenden Substrates kann erfolgen. Obwohl sich das Reagenz längere Zeit aufbewahren lässt, sollte es jeweils frisch zubereitet und in einem verbraucht werden.

10.2.4 Lithiumnaphthalenid

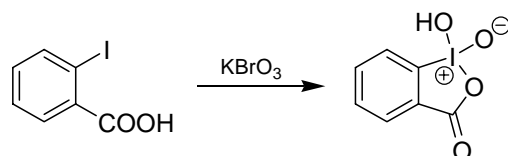
In einem 250 ml Schlenkkolben gab man 1 g Lithium (145 mmol) und 18.1 g Naphthalin (141 mmol; 0.975 Äq.) zusammen und evakuierte für eine halbe Stunde. Dann löste man die Feststoffe in 160 ml entgastem THF und rührte die tiefschwarze Suspension für drei Stunden. Eine Gehaltsbestimmung war nicht notwendig, da die Lösung bis zum Farbumschlag zutitriert wurde.

10.2.5 Natriumtriazolat (300)^[176]

Man stellte aus 25 ml wasserfreiem Methanol und 1.3 g (58 mmol; 1 Äq.) Natrium eine Methanollösung her. Zu der klaren Lösung gab man 4 g (58 mmol) Triazol gelöst in 10 ml Methanol und rührte für 12 Stunden. Das Lösungsmittel wurde zunächst im Membranpumpenvakuum größtenteils, dann die Reste bei 80 °C im Ölpumpenvakuum vollständig entfernt. Man erhielt 5.3 g (58 mmol; quant.) des Natriumtriazolats **300**.

10.2.6 Darstellung des Dess-Martin-Periodinans (DMP)

10.2.6.1 Oxidation zu IBX^[104]

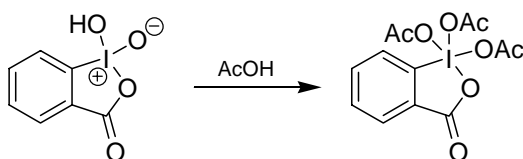


Man suspendierte in einem 2L-Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Ableitungsschlauch mit KOH-Waschflasche 44.1 g (180 mmol) 2-Iodbenzoesäure in 74.6 g konz. Schwefelsäure, die mit Wasser auf einen Liter aufgefüllt worden war. Unter intensivem Rühren gab man 39.0 g (230 mmol) Kaliumbromat portionsweise über einen Trichter zu (ca. 30 Minuten; Temperatur nicht über 55 °C) und erwärmte solange auf 70 °C (Ölbad), bis kein Brom mehr entstand (ca. 3 h). Das Ausbleiben der Bromentwicklung ließ sich besser feststellen, wenn man die Bromdämpfe ab und zu mit Druckluft austrieb. Dann stoppte man den Rührer, ließ den Niederschlag absinken und kühlte über Nacht auf 0 °C.

Nach dem Abfritten des Niederschlags wusch man mit 500 ml Eiswasser, 50 ml Ethanol und 2 x 50 ml abs. Ether.

Der Niederschlag wurde in einen 1L-Kolben (für die Folgereaktion) überführt, im Vakuum getrocknet und mit Inertgas belüftet. Man erhielt 46.1 g (156 mmol; 92%) von IBX als farblosen Festkörpers mit dem Schmelzbereich von 232-233 °C. (Dieser Wert entspricht den Literaturdaten, ebenso der Befund, dass die Substanz direkt nach dem Schmelzen explodiert!)

10.2.6.2 Acetylierung^[177]



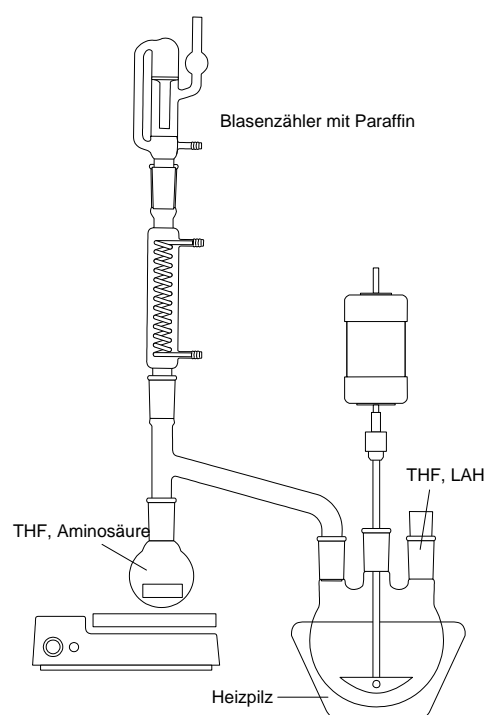
Die nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltene Iodoxybenzoesäure wurde mit 192 ml Acetanhydrid (1.875 mol, 12 Äq.) und 150 mg *p*-Toluol-

sulfonsäure-Monohydrat (0.78 mmol, 0.5 Mol-%) versetzt. Nun erhitzte man für 3 Stunden auf 60 °C und kühlte anschließend über Nacht auf 0 °C. Der Niederschlag wurde dann abgenutscht und 5-6 mal mit 20 ml abs. Ether gewaschen. Man erhielt 61.5 g (93%) des Periodinans, welches man in einem ausgeheiztem Kolben unter Argon bei -20 °C lagerte.

10.3 Darstellung der Ausgangsverbindungen

10.3.1 AAV zur Reduktion von Aminosäuren

In die mit Argon belüftete Apparatur gibt man in den Vorlagekolben (100 ml Kolben NS29 mit Dreieckrührstab) 400 mmol der Aminosäure und füllt bis zum Überlauf mit abs. THF auf. In den Reaktionskolben füllt man 500 ml abs. THF und gibt 50 g Lithiumaluminiumhydrid unter kräftigem Rühren portionsweise zu. Anschließend gibt man weitere 500 ml THF zu. Nun erhitzt man zum Rückfluss und schlämmt mit Hilfe des Magnetrührers die Aminosäure vorsichtig in den Reaktionskolben. Hierbei



ist darauf zu achten, das nicht zuviel Aminosäure auf einmal hinübergeschwemmt wird, da sonst die Reaktion außer Kontrolle geraten kann. Nachdem die Aminosäure fast vollständig übergeschwemmt ist (ca. 1 Stunde), kühlt man kurz ab, entfernt die Brücke, gießt die noch im Vorlagekolben befindliche Suspension in den Reaktionskolben und erhitzt nach Aufsetzen des Kühlers für drei Stunden zum Rückfluss.

Zur Aufarbeitung ersetzt man den Heizpilz durch ein Eisbad und tauscht den Stopfen auf dem Reaktionskolben gegen einen Tropftrichter und tropft VORSICHTIG ein Gemisch aus je 50 ml THF und Wasser hinzu, wobei es zu

starker Erwärmung sowie Gasentwicklung kommt. Anschließend werden ebenso vorsichtig 50 ml einer 15%igen KOH-Lösung zugetropft, wobei nach kurzer Zeit die Reaktionslösung erstarren kann. Man unterbricht die KOH-Zugabe, fügt etwas THF hinzu bis das Gemisch wieder gut rührfähig ist und gibt dann das restliche KOH zu. (KOH- und Wassermenge müssen genau eingehalten werden, weil sonst das Abtrennen des Niederschlags über eine Fritte nicht gut gelingt und zudem viel Valinol eingeschlossen wird). Nach beendeter Zugabe wird der Tropftrichter entfernt und für ca. 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt, wobei die anfangs graue Suspension farblos wird. Man entfernt die Heizquelle und filtriert das Gemisch über eine Fritte ab, wobei mehrmals mit Ether gut nachgespült wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, und das so erhaltene Rohprodukt weiter umgesetzt.

10.3.1.1 (+)-(S)-Valinol (372)

Aus 46.86 g (0.4 mol) (*S*)-Valin **58** erhielt man 41.6 g (quant.) (*S*)-Valinol **372** als farblose Flüssigkeit. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

10.3.1.2 (-)-(R)-Valinol (*ent*-372)

Aus 46.86 g (0.4 mol) (*R*)-Valin *ent*-**58** erhielt man 41.2 g (quant.) (*R*)-Valinol *ent*-**372** als farblose Flüssigkeit. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

10.3.1.3 (+)-(S)-Phenylglycinol (374)

Aus 30.2 g (0.2 mol) (*S*)-Phenylglycin **373** erhielt man nach Kristallisation aus Ethylacetat 25.2 g (92%) (*S*)-Phenylglycinol **374** als farblosen Festkörper.

10.3.1.4 (-)-(S)-Phenylalaninol (376)

Aus 16.5 g (0.1 mol) (*S*)-Phenylalanin **375** erhielt man nach Kristallisation aus Ethylacetat 13.2 g (87%) (*S*)-Phenylalaninol **376** als grobe Kristalle.

10.3.1.5 (+)-(S)-Prolinol (378)

Aus 11.5 g (0.1 mol) (*S*)-Prolin **377** erhielt man nach Destillation 8.3 g (82%) (*S*)-Prolinol **378** als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 84 °C / 10 mbar

10.3.2 AAV zum Schutz der Hydroxyfunktion als Trimethylsilylether

In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer löst man ein Äquivalent des Aminoalkohols in 1 ml/mmol abs. Dichlormethan. Nach Zugabe von zwei Äquivalenten Ethyldimethylamin kühlt man auf -10 °C und tropft unter gutem Rühren langsam 1.5 Äquivalente frisch destilliertes TMSCl (ca. 1 : 1 mit DCM verdünnt) so zu, dass die Temperatur 0 °C nicht übersteigt. Nach vollendeter Zugabe wird auf Raumtemperatur erwärmt und noch eine Stunde gerührt (DC-Kontrolle). Dann wird das Reaktionsgemisch auf 0.5 ml/mmol Eiswasser gegossen und die wässrige Phase drei Mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit Ges. NaCl-Lösung, trocknet anschließend über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Anschließend führt man eine fraktionierende Destillation im Membranpumpenvakuum durch.

10.3.2.1 (+)-(S)-O-Trimethylsilylvalinol (59)

Aus 83.2 g (0.8 mol) rohem (*S*)-Valinol **372** erhielt man nach Destillation 105.3 g (75% über zwei Stufen) (*S*)-OTMS-Valinol **59** als farblose Flüssigkeit. Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.

10.3.2.2 (-)-(R)-O-Trimethylsilylvalinol (ent-59)

Aus 83.5 g (0.8 mol) rohem (*R*)-Valinol *ent*-**372** erhielt man nach Destillation 116.7 g (0.666 mol; 83% über zwei Stufen) (*R*)-OTMS-Valinol *ent*-**59** als farblose Flüssigkeit. Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.

10.3.3 AAV zum *FMOC*-Schutz von β -Aminoalkoholen

Man löst ein Äquivalent des Aminoalkohols in 2 ml/mmol Dioxan gibt unter Rühren 1.1 Äquivalente *FMOC*-Cl und 1.5 Äquivalente NaHCO_3 als Feststoffe in einer Portion zu und addiert 3 ml/mmol Wasser. Dann verschließt man den Kolben mit einem Blasenähler. Nach vollständiger Reaktion (8-12 h; DC-Kontrolle) entfernt man das Dioxan größtenteils im Vakuum und verteilt den Rückstand zwischen 2 ml/mmol Wasser und 3 ml/mmol Ether. Nach der Phasentrennung und Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat wäscht man die vereinigten organischen Phasen mit Ges. NaCl-Lösung, trocknet anschließend über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das so erhaltene Rohprodukt wird zur Reinigung umkristallisiert.

10.3.3.1 (-)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-phenylglycinol (379)

Aus 11.6 g (85 mmol) (S)-Phenylglycinol **374** erhielt man nach Umkristallisation aus Ethylacetat 27.5 g (90%) (S)-*FMOC*-Phenylglycinol **379** als farblosen Feststoff. Die analytischen Daten entsprachen der Literatur.^[105]

10.3.3.2 (-)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-phenylalaninol (99)

Aus 7.6 g (50 mmol) (S)-Phenylalaninol **376** erhielt man nach Umkristallisation aus Ethylacetat 16.1 g (86%) (S)-*FMOC*-Phenylalaninol **99** als farblosen Feststoff. Die analytischen Daten entsprachen der Literatur.^[178]

10.3.3.3 (-)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-prolinol (380)

Mit 1.5 g (15 mmol) (S)-Prolinol **378** erhielt man nach Flashchromatographie 4.37 g (90%) (S)-*FMOC*-Prolinol **380** als farblosen Feststoff. Die analytischen Daten entsprachen der Literatur.^[178]

10.3.3.4 (N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-2-aminobenzylalkohol (381)

Aus 5.4 g (44 mmol) 2-Aminobenzylalkohol erhielt man nach Umkristallisation aus Ethylacetat 14.2 g (94%) *FMOC*-2-Aminobenzylalkohol **381**. Die analytischen Daten entsprachen der Literatur.^[91]

10.3.4 (-)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-prolinol (380)^[178]

Man löste 3.37 g (10 mmol) L-Fmoc-Prolin unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in 20 ml (2 ml/mmol) Dimethoxyethan (DME) und kühlte auf -15 °C. Dann tropfte man 1.1 ml (10 mmol, 1 Äq.) N-Methylmorpholin (NMM) und anschließend 1.3 ml (10 mmol, 1 Äq.) Isopropylchloroformiat (ICF) langsam zu. Nach einer Stunde trennte man den entstandenen farblosen Niederschlag über eine Fritte ab und kühlte das in einem Kolben aufgefangene Filtrat unter Rühren wieder auf -15 °C ab. Bei offenem Kolben gab man eine Suspension von 570 mg (15 mmol, 1.5 Äq.) Natriumborhydrid in 5 ml Wasser in einem zu. Nach Ende der zuerst heftigen Gasentwicklung goss man weitere 250 ml Wasser hinzu. Nun entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und extrahierte die verbleibende wässrige Phase dreimal mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand ergab nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan 2.86 g (8.84 mmol, 88%) **380** als farblosen Feststoff. Die analytischen Daten stimmten mit den in der Literatur^[178] angegebenen überein.

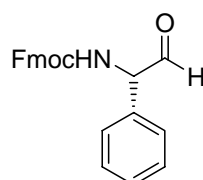
10.3.5 N-Phthalimidoyl-3-aminopropanol (382)

Man gab 38 g (0.5 mol) 3-Aminopropanol mit 74 g (0.5 mol, 1 Äq.) Phthalsäureanhydrid in einer Destillationsapparatur zusammen und erhitzte auf 150 °C. Ab ca. 120 °C begann das Reaktionswasser abzudestillieren. Nach etwa 1.5 h ist die Reaktion beendet. Das erkaltete Rohprodukt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und man erhielt 96.2 g (94%) des N-Phthalimidoyl-3-aminopropanols **382** als farblosen Feststoff. Die analytischen Daten entsprachen der Literatur.^[179]

10.3.6 AAV zur Darstellung N-geschützter Aminoaldehyde

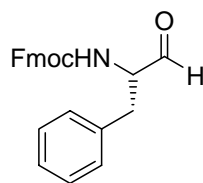
Man löst ein Äquivalent des entsprechend geschützten β -Aminoalkohol in 3 ml/mmol Dichlormethan (eventuell nicht vollständig gelöst) und kühlt auf 0 °C. Dann gibt man 1.3 Äquivalente Dess-Martin-Periodinan in einem zu und lässt nach 10 min auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle, 30 - 90 min) gießt man die Reaktionsmischung auf 10 ml/mmol einer mit Ether überschichteten ges. NaHCO_3 -Lösung und rührt für mindestens 10 min. Man filtriert von ausgefallener Benzoesäure ab, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Ges. NaCl -Lösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Das so erhaltene Rohprodukt ist nach NMR-Kontrolle auf Säurefreiheit sauber genug für die folgenden Umsetzungen.

10.3.6.1 (+)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-phenylglycinal (**102**)



102

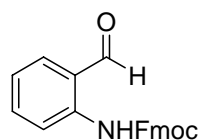
Mit 2.0 g (5.6 mmol) (*S*)-(N-FMOC)-phenylglycinol **379** erhielt man 1.90 g (100%) von **102** als farblosen Schaum. Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[108]

10.3.6.2 (+)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-phenylalaninal (100)**100**

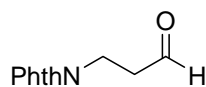
Aus 625 mg (1.7 mmol) (*S*)-(*N*-Fmoc)-phenylalaninol **99** erhielt man 620 mg (100%) **100** als farbloses amorphes Rohprodukt. Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[180]

10.3.6.3 (-)-(S)-(N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-prolinal (330)**330**

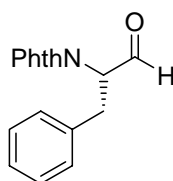
Mit 1.94 g (6 mmol) (*S*)-(*N*-Fmoc)-prolinol **380** erhielt man 1.90 g (100%) von **330** als farblosen Schaum. Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[181]

10.3.6.4 (N-9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-2-aminobenzaldehyd (362)**362**

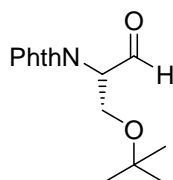
Aus 3.4 g (10 mmol) *N*-Fmoc-2-aminobenzylalkohol **381** erhielt man nach Chromatographie 2.9 g (84%) von **362** als farblosen Schaum. Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[91]

10.3.6.5 (*N*-Phthalimidoyl)-3-aminopropanal (138)**138**

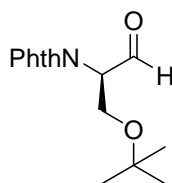
Mit 4.1 g (20 mmol) (*N*-Phthalimidoyl)-3-aminopropanol **382** erhielt man 3.98 g (98%) von **138** als farblosen Feststoff. Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[182]

10.3.6.6 (-)-(*S*)-(*N*-Phthalimidoyl)-phenylalaninal (141)**141**

Mit 422 mg (1.5 mmol) (*S*)-(*N*-Phthalimidoyl)-phenylalaninol **2375** erhielt man 420 mg (100%) **141** als farblosen Feststoff. Die analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.^[109]

10.3.6.7 (*S*)-(*N*-Phthalimidoyl)-(O-*tert*-butyl)-serinal (248)**248**

Aus 10.0 g (36 mmol) (*S*)-(*N*-Phthalimidoyl)-(O-*tert*-butyl)-serinol^[139] **247** erhielt man 9.8 g (100%) von (*S*)-(*N*-Phthalimidoyl)-(O-*tert*-butyl)-serinal **248** als leicht gelbes Öl. Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[105]

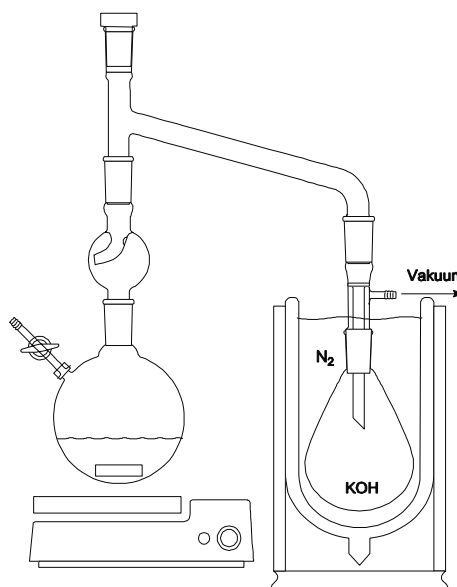
10.3.6.8 (*R*)-(N-Phthalimidoyl)-(O-*tert*-butyl)-serinal (*ent*-248)*ent*-248

Mit 9.7 g (35 mmol) (*R*)-(N-Phthalimidoyl)-(O-*tert*-butyl)-serinol^[139] *ent*-247 erhielt man 8.8 g (87%) von (*R*)-(N-Phthalimidoyl)-(O-*tert*-butyl)-serinal *ent*-248 als leicht gelbes Öl.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[105]

10.3.7 Darstellung der cyclischen Sulfonimide 57 und *ent*-57**10.3.7.1 *p*-Toluolsulfinsäurechlorid (61)**

In einem 500 ml Schlenkkolben wurden 70 ml (0.96 mol, 1.6 Äq.) Thionylchlorid vorgelegt und auf -10 °C gekühlt. Nun gab man unter Schutzgas portionsweise 117.6 g (0.66 mol, 1.1 Äq.) Natrium-*p*-Toluolsulfinat **60** hinzu und hielt das Gemisch mit abs. DCM rührfähig. Nach vollendeter Zugabe erwärmte man auf Raumtemperatur und ließ noch zwei Stunden rühren. Zur Entfernung überschüssigen Thionylchlorids setzte man



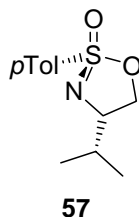
einen Spritzschutz mit Brücke, Absaugstück und 500 ml Kolben. Dieser wurde mit ca. 40 KOH-Plätzchen bestückt und in einen mit flüssigem Stickstoff befüllten Dewar eingetaucht. Dann legte man vorsichtig Ölpumpenvakuum an und destillierte das Thionylchlorid über. Dann belüftete man mit Argon, gibt 75 ml DCM hinzu. Dieser Vorgang wird noch zweimal wiederholt und der Rückstand anschließend in 100 ml DCM aufgenommen.

10.3.7.2 Darstellung der *p*-Toluolsulfinamide **62** / **63** und *ent*-**62** / *ent*-**63**

Man legte in einem 1 l-Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Innenthermometer 105.3 g (0.6 mol) von *L*-OTMS-Valinol **59** in 300 ml DCM und 130 ml (1.2 mol, 2 Äq.) Ethyldimethylamin vor. Das nach 10.3.7.1 erhaltene Säurechlorid (0.66 mol, 1.1 Äq.) wurde im Argon-Gegenstrom in den Tropftrichter überführt und die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt. Das Säurechlorid wurde dann so zugetropft, dass die Innentemperatur nicht über -60 °C stieg. Nach beendeter Zugabe erwärmte man auf Raumtemperatur und rührte noch für zwei Stunden. Zur Aufarbeitung goss man das Gemisch auf 400 ml Eiswasser, extrahierte nach Phasentrennung die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan und zweimal mit Ether, trocknete dann über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wurde direkt weiter verwendet und in 300 ml abs. Methanol aufgenommen und mit 91.2 g (0.66 mol, 1.1 Äq.) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Man rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur und entfernte dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wurde zwischen Wasser und Ether verteilt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und erhielt 121.5 g (0.5 mol, 84%) der epimeren Sulfinamide **62** / **63**. Das Epimerenverhältnis wurde per ¹H-NMR zu 1 : 1 bestimmt

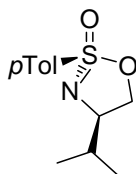
Analog erhielt man aus 115 g (*R*)-OTMS-Valinol (0.66 mol) *ent*-**59** mit 142 ml (1.3 mol, 2 Äq.) Ethyldimethylamin und 1.1 Äq des nach 10.3.7.1 erhaltenen Sulfinsäurechlorids nach Desilylierung mit 100.3 g (0.73 mol, 1.1 Äq.) K₂CO₃ 163.6 g (0.66 mol, 100%) von *ent*-**62** / *ent*-**63** als Rohprodukt. Das gelbe Öl, mit einem per NMR bestimmten Epimerenverhältnis von 1 : 1, wurde direkt weiter umgesetzt.

10.3.7.3 Darstellung von (*S*_S,4*S*)-4-Isopropyl-2-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-[1,2λ⁶,3]-oxathiazol-2-oxid (**57**)^{[92],[91]}



Man gab in einen 6 l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, 250 ml-Tropftrichter und Innenthermometer 300 g (1.243 mol, Reinheit ca. 75% durch NMR bestimmt) eines 1 : 1 -Epimerengemisches der Sulfinamide **62** / **63** gelöst in 3.73 l abs. THF.^[183] Dazu gab man unter Rühren 177.51 g (1.492 mol, 1.2 Äq.) fein gemahlenes wasserfreies KBr und 9.86 g (37.3 mmol, 3 mol%) [18]-Krone-6 und rührte 30 min bei Raumtemperatur. Dann wurde das Gemisch auf -30 °C gekühlt und 148.45 g (1.367 mol, 1.1 Äq.) *tert*-Butylhypochlorit unter Lichtausschluss langsam so zugegeben, dass die Temperatur -20 °C nicht überstieg. Nach beendeter Zugabe wurde noch 30 min gerührt und dann die Innentemperatur auf -22 °C eingestellt. Jetzt wurden 269.37 g (2.486 mol, 2.0 Äq.) Ethyldimethylamin langsam so zugegeben, dass die Innentemperatur zwischen -22 °C und -18 °C blieb. Anschließend rührte man 30 min bei -20 °C und goss das Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung auf 2 l einer gut gerührten ges. NH₄Cl-Lösung, die mit 500 ml Ether überschichtet war. Man gab soviel Wasser hinzu, dass alle Feststoffe gelöst waren und trennte die Phasen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 300 g des rohen Sulfonimidates als halbkristalline Masse. Das Verhältnis der beiden Epimeren **57** / **67** war 8.6 : 1. Nach Kristallisation aus MTBE und Petrolether (Sdp.: 40 – 70 °C) erhielt man 142.4 g (64%; Ausbeute korrigiert auf tatsächlichen Sulfinamidgehalt) des gewünschten Epimeren **57** als farblose Kristalle.

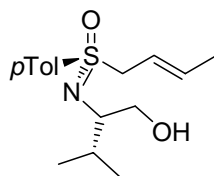
10.3.7.4 Darstellung von (*R_S*,4*R*)-4-Isopropyl-2-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-[1,2λ⁶,3]-oxathiazol-2-oxid (*ent*-57)

**ent-57**

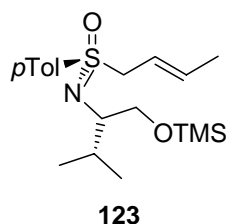
Analog 10.3.7.3 erhielt man aus 163.6 g (0.66 mol) *ent*-62 / *ent*-63 gelöst in 2 l abs. THF, 96.7 g (0.81 mol, 1.2 Äq.) KBr, 5.4 g (0.034 mol, 0.03 Äq.) 18-Krone-6 und 78.8 g (0.726 mol, 1.1 Äq.) *t*-Butylhypochlorit nach zwei Kristallisationen 102.3 g (66%) des gewünschten Epimeren *ent*-57 als farblose Kristalle.

10.3.8 Darstellung der 2-Alkenylmethyloximino

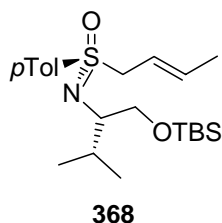
10.3.8.1 (*S*)-Crotylsulfoximin (**199**)

**199**

Man löste 4.3 g (18 mmol) von **57** in 72 ml (4 ml/mmol) abs. THF und kühlte auf -20 °C. Nun tropfte man zwei Äquivalente der Crotyl-Grignard-Lösung (mit Ether auf 100 ml Gesamtvolumen aufgefüllt) mittels Spritzenpumpe über zwei Stunden zu der heftig gerührten Reaktionslösung. Dann ließ man noch eine Stunde bei dieser Temperatur rühren und goss anschließend zur Aufarbeitung auf 100 ml (~5 ml/mmol) einer intensiv gerührten und mit 20 ml (~1 ml/mmol) Ether überschichteten ges. NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt nach Chromatographie 1.64 g (31%) von **199** als farbloses Öl.

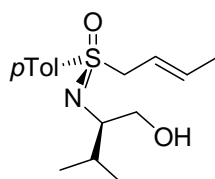
10.3.8.2 (S)-Crotylsulfoximin-OTMS (123)

Man löste 1.64 g (5.55 mmol) **199** in 17 ml (3 ml/mmol) abs. DCM und gab 1.2 ml (11.1 mmol, 2 Äq.) Ethyldimethylamin hinzu. Dann kühlte man auf 0 °C und tropfte unter Rühren 0.9 ml (7.2 mmol, 1.3 Äq.) frisch destilliertes *TMSCl* langsam zu. Man ließ noch 15 min rühren und erwärmte dann auf Raumtemperatur für zwei Stunden. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 30 ml Eis und 30 ml Ether gegossen. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Ether wurden die vereinigten organischen Phasen mit 15 ml Ges. NaCl-Lösung gewaschen, danach über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 1.94 g (94%) von **123** als farbloses Öl. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Lit.^[108] überein.

10.3.8.3 (S)-Crotylsulfoximin-OTBS (368)

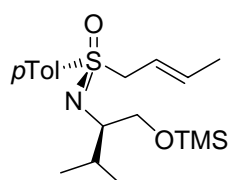
821 mg (2.8 mmol) von **199** löste man in 30 ml Dichlormethan, gab 68 mg (0.56 mmol; 2eq) DMAP, 545 mg (3.6 mmol; 1.3 Äq.) *TBSCl* und 600 µl Ethyldimethylamin hinzu. Nach 10 Stunden rühren goss man auf Eiswasser, trennte die Phasen. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Nach Reinigung durch Flashchromatographie erhielt man 973 mg **368** (2.4 mmol; 85%) als farblosen Festkörper. (Sts442)

10.3.8.4 (*R*)-Crotylsulfoximin (*ent*-199)

*ent*-199

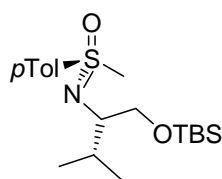
Analog 10.3.8.1 erhielt man mit 3.59 g (15 mmol) *ent*-57 und 44.1 g (30 mmol; 0.398 mmol/g; 2eq) Crotylgrignard-Lösung nach Chromatographie 2.1 g (48%) *ent*-199 als farbloses Öl. (Sts098, Sts111)

10.3.8.5 (*R*)-Crotylsulfoximin-OTMS (*ent*-123)

*ent*-123

Mit 1.36 g (4.6 mmol) *ent*-199, 1 ml (9.2 mmol, 2 Äq.) Ethyldimethylamin und 0.76 ml (6 mmol, 1.3 Äq.) erhielt man analog 10.3.8.2 nach Chromatographie 1.57 g (93%) *ent*-123 als farbloses Öl. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus Lit.^[108] überein.

10.3.8.6 (*S*)-Methylsulfoximin-OTBS (78)

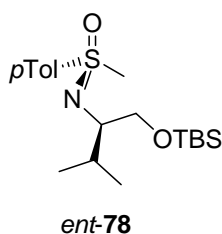


78

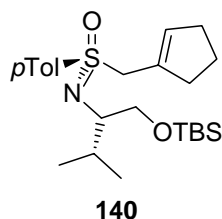
Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von 9.7 g (40 mmol) von 57 in 100 ml abs. THF tropfte man unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss 40 ml (64 mmol, 1.6 Äq.) einer Methyllithium-Lösung (1.6 M, in *n*-Hexan) über 40 min zu. Man rührte noch 1.5 h bei dieser Temperatur und goss dann auf 160 ml einer ges. NH_4Cl -Lösung. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über

Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 120 ml DCM aufgenommen und mit 7.84 g (52 mmol, 1.3 Äq.) TBSCl, 8.7 ml (80 mmol, 2 Äq.) Ethyldimethylamin und 1.47 g (12 mmol, 0.3 Äq.) DMAP versetzt und für 12 h gerührt. Dann goss man die Mischung auf 40 ml Eiswasser. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase noch zweimal mit Ether, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhielt 12.4 g (85%) von **78** als farbloses Öl.

10.3.8.7 (*R*)-Methylsulfoximin-OTBS (*ent*-**78**)



Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von 9.7 g (40 mmol) von *ent*-**57** in 100 ml abs. THF tropfte man unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss 40 ml (64 mmol, 1.6 Äq.) einer Methyllithium-Lösung (1.6 M, in *n*-Hexan) über 40 min zu. Man rührte noch 1.5 h bei dieser Temperatur und goss dann auf 160 ml einer ges. NH_4Cl -Lösung. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 120 ml DCM aufgenommen und mit 7.84 g (52 mmol, 1.3 Äq.) TBSCl, 8.7 ml (80 mmol, 2 Äq.) Ethyldimethylamin und 1.47 g (12 mmol, 0.3 Äq.) DMAP versetzt und für 12 h gerührt. Dann goss man die Mischung auf 40 ml Eiswasser. Nach der Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase noch zweimal mit Ether, wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung, trocknete über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhielt 12.7 g (86%) von *ent*-**78** als farbloses Öl.

10.3.8.8 (S)-Cyclopentenylmethylsulfoximin (140)

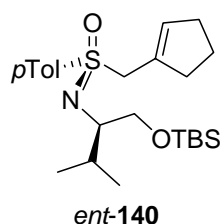
Man löste 11.1 g (30 mmol) des nach 10.3.8.6 erhaltenen Methylsulfoximins **78** in 90 ml abs. THF und kühlte auf -78°C . Dann gab man tropfenweise 1.1 eq *n*-Butyllithium hinzu, rührte für 5 Minuten und tropfte 3.9 ml (45 mmol, 1.5 Äq.) Cyclopentanon zu. Man rührte noch für 30 Minuten bei dieser Temperatur und erwärmte dann auf Raumtemperatur. Nach einer Stunde goss man die Reaktionslösung auf 30 ml einer mit Ether überschichteten ges. NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit.

Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 120 ml (4 ml/mmol) DCM gelöst, mit 6.5 ml (60 mmol, 2 Äq.) Ethyldimethylamin versetzt und auf 0°C gekühlt. Nun tropfte man 5.7 ml (45 mmol, 1.5 Äq.) frisch destilliertes TMSCl langsam zu, rührte noch 30 min bei dieser Temperatur und erwärmte auf Raumtemperatur. Nach 12 Stunden goss man auf 90 ml Eiswasser. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

In einem 500 ml-Dreihalskolben mit zwei Tropftrichtern legte man 6.7 g (60 mmol, 2 Äq.) Kalium-*tert*-butylat in 80 ml abs. Toluol vor und kühlte auf -78°C . Dann tropfte man 25 ml (60 mmol, 2 Äq.) einer *n*-Butyllithiumlösung (2.5 M in Hexan) zu. Zu der orangefarbenen Lösung tropfte man langsam das Rohprodukt gelöst in 50 ml abs. Toluol. Nach einer Stunde war die Eliminierung vollständig (DC-Kontrolle) und man ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Man gab noch 200 ml abs. Toluol zu um das Gemisch rührfähig zu

halten und goss nach 12 Stunden auf 300 ml ges. NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Nach Flashchromatographie an Ether / Petrolether-Gemischen erhielt man 10.5 g (80%) von **140** als farblosen Feststoff.

10.3.8.9 (*R*)-Cyclopentenylmethylsulfoximin (*ent*-**140**)



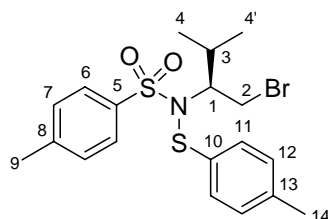
Aus 12.7 g (34 mmol) (*R*)-Methylsulfoximin *ent*-**78** erhielt man analog 10.3.8.8 nach Flashchromatographie 12.2 g (83%) von *ent*-**140** als farblosen Feststoff.

10.4 Versuche zur Übertragung der Synthesesequenz an ein lösliches Polymer

10.4.1 Versuch der Bromierung des cyclischen Sulfonimides **57**

Man löste 5 g (20.9 mmol) von **57** in 20 ml Tetrachlormethan und versetzte mit 3.72 g (20.9 mmol; 1 Äq.) NBS und 40 mg AIBN. Anschließend erhitze man vorsichtig zum Sieden. Nach zwei Stunden ließ man die Reaktionsmischung abkühlen, filtrierte dann von ausgefallenem Succinimid ab, wusch den Filterkuchen zweimal mit wenig Tetrachlormethan und verdampfte das Lösungsmittel des Filtrates im Vakuum. Nach Reinigung durch Flashchromatographie an Petrolether/Ether-Gemischen erhielt man 1.2 g (2.7 mmol; 13%) des *N*-(*p*-Tolylthio)-Sulfonamids **175** und 3.12 g (9.7 mmol; 47%) des *p*-Tolylsulfonamids **174**.

10.4.1.1 (S)-N-(p-Tolylthio)-1-Brom-3-Methyl-N-Tosylbutan-2-amin (175)



$R_F = 0.56$ (PE/E 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -33.18$ ($c = 0.995$; CH_2Cl_2)

Smp.: 112.1°C

FD: m/z (%) 441.3 (83) $[\text{M}^+]$, 442.3 (19) $[\text{M}^+]$, 443.3 (100) $[\text{M}^+]$, 444.3 (20) $[\text{M}^+]$, 445.3 (9.5) $[\text{M}^+]$.

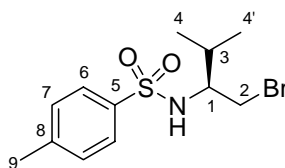
$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 0.757$ (d, 4- H_3), 0.905 (d, 4- H_3), 1.869 (m, 3-H), 2.345 (s, 14- H_3), 2.421 (s, 9- H_3), 3.437 (br dd, 2-H), 3.559 (dd, 2-H'), 7.134 (d, 12- H_2), 7.292 (d, 7- H_2), 7.588 (d, 11- H_2), 7.908 (d, 6- H_2).

$J_{6,7} = 8.4$ Hz, $J_{11,12} = 8.0$ Hz, $J_{4,4'} = 6.7$ Hz, $J_{2,2'} = 11.1$ Hz, $J_{1,2'} = J_{1,3} = 4.1$ Hz, $J_{1,2} = 8.7$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 19.8$ (C-4'), 20.9 (C-4), 21.4 (C-14), 21.7 (C-9), 32.3 (C-3), 32.9 (C-2), 70.7 (C-1), 128.9 (C-6), 129.3 (C-7), 129.7 (C-12), 130.3 (C-11), 133.5 (C-10), 136.4 (C-5), 139.2 (C-13), 144.0 (C-8).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2\text{S}_2$ (442.42):	ber.:	C: 51.58%	H: 5.47%	N: 3.17%
	gef.:	C: 51.59%	H: 5.46%	N: 3.13%

10.4.1.2 (S)-1-Brom-3-Methyl-N-Tosylbutan-2-amin (174)



$R_F = 0.36$ (PE/E 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -46.88$ ($c = 1.003$; CH_2Cl_2)

Smp.: 97.4°C

FD: m/z (%) 319.2 (100) $[M^+]$, 320.2 (8.5) $[M^+]$, 321.2 (98) $[M^+]$, 322.2 (12) $[M^+]$.

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 0.825$ (d, 4- H_3), 0.849 (d, 4'- H_3), 1.919 (m, 3-H), 2.429 (s, 9- H_3), 3.278 (dd, 2-H), 3.455 (dd, 2-H'), 4.898 (d, 1-NH), 7.307 (d, 7- H_2), 7.776 (d, 6- H_2).

$J_{6,7} = 7.9$ Hz, $J_{4,4'} = 6.8$ Hz, $J_{2,2'} = 10.7$ Hz, $J_{1,2'} = 3.4$ Hz, $J_{1,2} = 4.3$ Hz, $J_{1,3} = 7.8$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 18.2$ (C-4'), 19.1 (C-4), 21.7 (C-9), 30.2 (C-3), 36.3 (C-2), 59.1 (C-1), 127.2 (C-6), 129.8 (C-7), 136.9 (C-5), 143.7 (C-8).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2\text{S}$ (320.24):

ber.:	C: 45.01%	H: 5.67%	N: 4.37%
gef.:	C: 45.25%	H: 5.68%	N: 4.33%

10.4.2 Darstellung von linearem Polystyrol (NCPS)^[66]

Man gab 40 ml (0.34 mol) Styrol und 4.8 ml (0.034 mol) p-Vinylbenzylchlorid zusammen und wusch dreimal mit je 25 ml 1%iger Natronlauge. Anschließend wusch man mit Wasser, bis dieses neutral war. Die Monomere wurden in 200 ml Toluol gelöst, mit 0.5 g (1 % Gewicht/Volumen) AIBN versetzt und für

zwei Tage auf 80 °C erhitzt. Anschließend verdampfte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und nahm den Rückstand mit 100 ml Dichlormethan auf. Das Polymer wurde dann durch Eintropfen in 600 ml eiskalten Methanols gefällt, abfiltriert und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. Man erhielt 23.6 g des Polymers als farblosen Festkörper mit einer Beladung von 1 mmol/g (bestimmt aus EA).

GPC: $M_n = 1.6 \cdot 10^4$

EA: C: 88.81% H: 7.62% Cl: 3.57%

10.4.3 Anbindung von Methylsulfoximin 186 an NCPS (187)

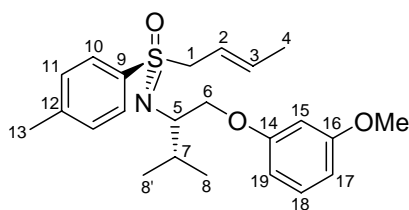
Nach dem Lösen von 3 g (11.7 mmol; 4 Äq.) **186** in 20 ml (5 ml/mmol) abs. THF kühlte man auf -78 °C und tropfte 22.4 ml (3.8 Äq.) einer 0.5 M Lösung KHMDS in Toluol zu. Nach 10 Minuten erwärmte man auf 0 °C, rührte für weitere 15 Minuten und tropfte dann eine Lösung von 3 g (3 mmol) NCPS in 20 ml THF langsam zu. Nach 30 Minuten ließ man auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 12 Stunden goss man auf ges. NH_4Cl -Lösung, extrahierte die wässrige Phase mit THF, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wurde in 25 ml DCM aufgenommen und durch Eintropfen in 500 ml kaltes (-15 °C) Methanol gefällt. Man erhielt 3.57 g (95%; Beladung 100%) von **187** als farblosen Feststoff.

EA: C: 86.18% H: 7.85% N: 1.19% S: 2.52%

10.4.4 Darstellung von *O-m*-Methoxyphenyl-Crotylsulfoximin 201

Man gab 296 mg (1 mmol) **199** mit 165 μl (1.5 mmol; 1.5 Äq.) *m*-Methoxyphenol **200** und 315 mg (1.2 mmol; 1.2 Äq.) Triphenylphosphin in 8 ml Toluol zusammen und kühlte auf 0 °C. Dann tropfte man langsam 189 μl (1.2 mmol;

1.2 Äq.) Diethylazodicarboxylat (DEAD) zu und erwärmte nach vollendeter Zugabe auf Raumtemperatur. Nach zwei Stunden destillierte man das Lösungsmittel im Vakuum ab, nahm den Rückstand in Ether auf und extrahierte zweimal mit 1 M Natronlauge aus. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum und Reinigung durch Flashchromatographie erhielt man 331 mg (82%) von **201** als farbloses Öl.



$R_F = 0.36$ (PE/EE 3:1)

$[\alpha]_D^{20} = -30.79$ ($c = 1.01$; CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 0.990$ (d, 8- H_3), 1.030 (d, 8'- H_3), 1.627 (dd, 4- H_3), 2.031 (dq, 7-H), 2.402 (s, 13- H_3), 3.378 (lk dt, 5-H), 3.751 (m, 1-H), 3.757 (s, 20- H_3), 3.848 (m, 1-H'), 3.879 (m, 6- H_2), 5.384 (m, 2-H), 5.451 (m, 3-H), 6.319 (t, 15-H), 6.358 (lk ddd, 19-H), 6.455 (lk ddd, 17-H), 7.103 (t, 18-H), 7.254 (d, 11- H_2), 7.771 (d, 10- H_2).

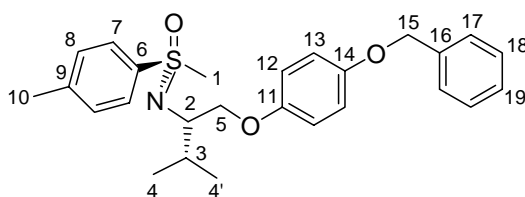
$J_{5,6} = 5.9$ Hz, $J_{5,7} = 4.2$ Hz, $J_{7,8} = J_{7,8'} = 10.7$ Hz, $J_{10,11} = 8.3$ Hz, $J_{18,19} = J_{18,17} = 8.2$ Hz, $^4J_{17,19} = 0.8$ Hz, $^4J_{15,17} = ^4J_{15,19} = 2.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 17.9$ (C-8), 19.7 (C-8'), 18.2 (C-4), 21.6 (C-13), 31.6 (C-7), 55.3 (C-20), 58.6 (C-5), 60.7 (C-1), 70.3 (C-6), 101.0 (C-15), 106.1 (C-17), 106.8 (C-19), 118.4 (C-2), 129.5 (C-11), 129.6 (C-10), 129.8 (C-18), 135.5 (C-3), 136.5 (C-9), 143.3 (C-12), 160.3 (C-14), 160.8 (C-16).

$C_{23}H_{31}NO_3S$ (401.56):	ber.: C: 68.79% H: 7.78% N: 3.49%
	gef.: C: 68.89% H: 7.78% N: 3.37%

10.4.5 Darstellung von *O*-(*p*-Benzyloxyphenyl)-Methylsulfoximin 208

Man gab 2.0 g (7.8 mmol) **186** mit 2.46 g (9.4 mmol, 1.2 Äq.) Triphenylphosphin und 2.35 g (11.75 mmol, 1.5 Äq.) *para*-Benzyloxyphenol zusammen und destillierte zweimal je 50 ml Toluol im Vakuum ab. Anschließend versetzte man mit 100 ml Toluol und kühlte auf 0 °C. Dann tropfte man über 10-15 Minuten 1.64 g (9.4 mmol, 1.2 Äq.) Diethylazadicarboxylat zu. Man rührte noch 10 Minuten bei 0 °C und erwärmte dann auf Raumtemperatur. Nach 12 Stunden wurde der Großteil des Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand in Ether aufgenommen und zur Entfernung von überschüssigem *p*-Benzyloxyphenol dreimal mit 200 ml 15%iger KOH extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Anschließend nahm man den Rückstand in 40 ml EE/PE 1:3 auf und filtrierte von unlöslichem Triphenylphosphinoxid ab. Das Filtrat wurde eingedampft und man erhielt nach Aufreinigung durch Flashchromatographie 2.88 g (6.58 mmol; 84%) von **208** als farbloses Öl.



$R_F = 0.45$ (PE/EE 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -9.48$ ($c = 1.013$; CH_2Cl_2)

1H -NMR (300.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K, TMS): $\delta = 0.990$ (d, 4- H_3), 1.034 (d, 4'- H_3), 2.043 (dq, 3-H), 2.423 (s, 10- H_3), 3.095 (s, 1- H_3), 3.293 (dt, 2-H), 3.837 (d, 5-

H₂), 5.001 (s, 15-H₂), 6.689 (m, 13-H₂), 6.848 (m, 12-H₂), 7.303 (d, 8-H₂), 7.384 (m, 17-, 18-H₂, 19-H), 7.885 (d, 7-H₂).

$J_{2,3} = 6.1$ Hz, $J_{2,4} = 4.2$ Hz, $J_{4,5} = J_{4,5'} = 6.9$ Hz, $J_{7,8} = 8.2$ Hz.

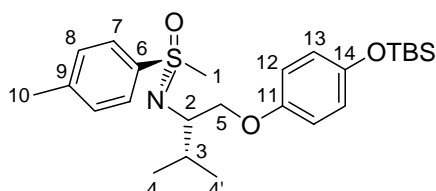
¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 17.9 (C-4), 19.6 (C-4'), 21.6 (C-10), 31.4 (C-3), 45.3 (C-1), 58.8 (C-2), 70.8 (C-5, C-15), 115.3 (C-13), 115.8 (C-12), 127.6 (C-17), 128.0 (C-19), 128.7 (C-18), 128.8 (C-7), 129.8 (C-8), 137.4 (C-6), 138.0 (C-16), 143.5 (C-9), 152.8 (C-14), 153.4 (C-11).

C₂₆H₃₁NO₃S (437.59):

ber.:	C: 71.36%	H: 7.14%	N: 3.20%
gef.:	C: 71.08%	H: 7.17%	N: 3.23%

10.4.6 Darstellung von Methylsulfoximin-O-Phenyl-OTBS **213**

Man gab 2.55 g (10 mmol) **186** mit 3.15 g (12 mmol, 1.2 Äq.) Triphenylphosphin und 3.37 g (15 mmol, 1.5 Äq.) *O*-TBS-Hydrochinon zusammen und destillierte zweimal je 50 ml Toluol im Vakuum ab. Anschließend versetzte man mit 100 ml Toluol und kühlte auf 0 °C. Dann tropfte man über 15 Minuten 2.09 g (12 mmol, 1.2 Äq.) Diethylazadicarboxylat zu. Man rührte noch 10 Minuten bei 0 °C und erwärmte dann auf Raumtemperatur. Nach 12 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand in 50 ml EE/PE 1:3 aufgenommen. Man filtrierte von unlöslichem Triphenylphosphinoxid ab, dampfte das Filtrat ein und erhielt nach Aufreinigung durch Flashchromatographie 4.07 g (8.8 mmol; 88%) von **213** als farbloses Öl.



$R_F = 0.50$ (PE/EE 1:1)

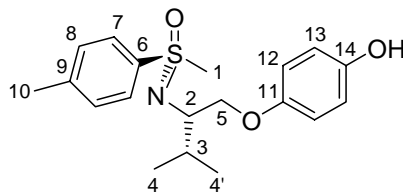
$^1\text{H-NMR}$ (300.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 0.155 (s, 14-OSi(CH_3)₂tBu), 0.959 (s, 14-OSiMe₂C(CH_3)₃), 0.982 (d, 4- H_3), 1.025 (d, 4'- H_3), 2.028 (m, 3-H), 2.421 (s, 10- H_3), 3.079 (s, 1- H_3), 3.282 (dt, 2-H), 3.821 (d, 5- H_2), 6.613 (m, 13- H_2), 6.686 (m, 12- H_2), 7.292 (d, 8- H_2), 7.876 (d, 7- H_2).

$J_{2,5}$ = 6.1 Hz, $J_{2,3}$ = 4.1 Hz, $J_{3,4} = J_{3,4'}$ = 6.9 Hz, $J_{7,8}$ = 8.1 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = -4.4 (14-OSi(CH_3)₂tBu), 17.9 (C-4), 18.3 (14-OSiMe₂C(CH_3)₃), 19.6 (C-4'), 21.6 (C-10), 25.9 (14-OSiMe₂C(CH_3)₃), 31.5 (C-3), 45.4 (C-1), 58.9 (C-2), 70.9 (C-5), 115.2 (C-12), 120.6 (C-13), 128.8 (C-7), 129.8 (C-8), 138.3 (C-6), 143.4 (C-9), 149.2 (C-14), 153.6 (C-11).

10.4.7 Darstellung von Methylsulfoximin-O-Phenyl-OH **214**

Man löste 2 g (4.3 mmol) von **213** in 50 ml HCl in Methanol (5 Vol.%) und ließ über Nacht rühren. Die Lösung wurde auf mit Ether überschichtete ges. NaHCO_3 -Lösung gegossen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen noch zweimal mit Ether extrahiert und das Lösemittel, nach Trocknung über Natriumsulfat, im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flashchromatographie erhielt man 1.5 g (quant.) **214** als farblosen Schaum.



R_F = 0.29 (PE/EE 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 0.984 (d, 4- H_3), 1.029 (d, 4'- H_3), 2.041 (m, 3-H), 2.427 (s, 10- H_3), 3.097 (s, 1- H_3), 3.292 (dt, 2-H), 3.811 (d, 5-

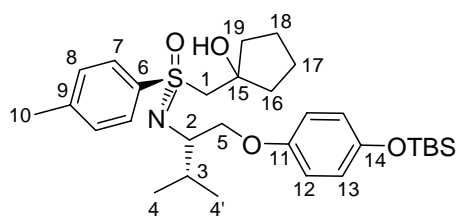
H₂), 5.41 (br s 14-OH), 6.599 (m, 13-H₂), 6.709 (m, 12-H₂), 7.307 (d, 8-H₂), 7.887 (d, 7-H₂).

$$J_{2,5} = 6.2 \text{ Hz}, J_{2,3} = 4.2 \text{ Hz}, J_{3,4} = J_{3,4'} = 6.9 \text{ Hz}, J_{7,8} = 8.3 \text{ Hz}.$$

10.4.8 Darstellung von Cyclopent-ValO-PhenylOTBS 215

10.4.8.1 Hydroxyalkylierung von MeSulfox-O-PhOTBS (217)

Unter Feuchtigkeitsausschluss und Schutzgasatmosphäre löste man 3.1 g (6.7 mmol) des Methylsulfoximins **213** in 21 ml (3 ml/mmol) abs. THF und kühlte auf -78 °C. Dann wurden 8 mmol (1.2 Äq.) *n*-Butyllithium-Lösung zügig zugetropft. Nach fünf Minuten tropfte man 950 µl (10.7 mmol, 1.6 Äq.) Cyclopentanon, rührte noch für 10 Minuten und ließ dann auf Raumtemperatur erwärmen. Nach drei Stunden goss man die Reaktionslösung auf mit Ether überschichtete NH₄Cl-Lösung. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene **217** wurde roh weiter umgesetzt.



$$R_F = 0.25 \text{ (PE/E 2:1)}$$

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 0.156 (s, 14-OSi(CH₃)₂tBu), 0.959 (d, 4-H₃), 0.971 (s, 14-OSiMe₂C(CH₃)₃), 1.049 (d, 4'-H₃), 1.36 – 2.26 (m, 3-H, 16-, 17-, 18-, 19-H₂), 2.421 (s, 10-H₃), 3.051 (d, 1-H), 3.275 (dt, 2-H), 3.682 (d, 1-

H'), 3.732 (d, 5-H), 3.786 (d, 5-H'), 6.543 (m, 13-H₂), 6.671 (m, 12-H₂), 7.299 (d, 8-H₂), 7.881 (d, 7-H₂).

$J_{1,1'} = 13.6$ Hz, $J_{2,5} = 6.9$ Hz, $J_{2,5'} = 5.7$ Hz, $J_{5,5'} = 9.6$ Hz, $J_{2,3} = 3.4$ Hz, $J_{3,4} = J_{3,4'} = 6.8$ Hz, $J_{7,8} = 8.3$ Hz.

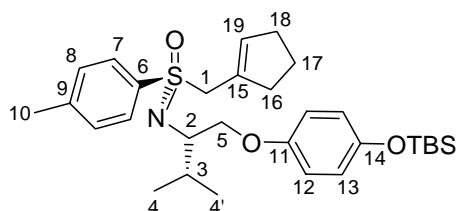
¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): $\delta = -4.3$ (14-OSi(CH₃)₂tBu), 18.0 (C-4), 18.3 (14-OSiMe₂C(CH₃)₃), 19.3 (C-4'), 21.6 (C-10), 23.0, 24.3 (C-17, C-18), 25.9 (14-OSiMe₂C(CH₃)₃), 31.8 (C-3), 38.9, 41.8 (C-16, C-19), 58.7 (C-2), 65.5 (C-1), 70.5 (C-5), 79.9 (C-15), 115.1 (C-12), 120.6 (C-13), 129.4 (C-7), 129.9 (C-8), 137.9 (C-6), 143.9 (C-9), 149.4 (C-14), 153.4 (C-11).

10.4.8.2 Silylierung und Eliminierung/Equilibrierung zu 215

Das Rohprodukt von **217** wurde unter Schutzgasatmosphäre in 34 ml (5 ml/mmol) abs. Dichlormethan gelöst und auf -10 °C gekühlt. Hier gab man 1.5 ml (13.4 mmol, 2 Äq.) Ethyldimethylamin in einem zu und tropfte anschließend eine Lösung von 1.3 ml (10 mmol, 1.5 Äq.) frisch destilliertem Trimethylchlorsilan in 1.7 ml Dichlormethan über 20 Minuten zu. Nach weiteren 10 Minuten ließ man auf Raumtemperatur erwärmen, rührte noch über Nacht und goss die Reaktionslösung dann auf mit Ether überschichtetes Eiswasser. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

Man legte unter Feuchtigkeits- und Luftausschluss 1.5 g (13.4 mmol, 2 Äq.) Kalium-*tert*-butylat in 15 ml abs. Toluol bei -78 °C vor. Dazu tropfte man das oben erhaltene Rohprodukt, gelöst in 15 ml abs. Toluol. Man spülte noch mit 15 ml abs. Toluol nach und tropfte dann 13.4 mmol (2 Äq.) *n*-Butyllithium zu. Nach 1.5 Stunden ließ man auf Raumtemperatur kommen und rührte für 12 Stunden. Zur Aufarbeitung goss man auf ges. NH₄Cl-Lösung, die mit Ether

überschichtet wurde, trennte die Phasen, extrahierte die wässrige zweimal mit Ether und wusch die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Reinigung des Rückstandes durch Flashchromatographie erhielt man **215** als farbloses Öl (2.64 g, 74% bez. auf **213**).



$R_F = 0.48$ (PE/E 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -45.42$ ($c = 1.01$; CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (300.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 0.152$ (s, 14-OSi(CH_3) $_2$ tBu), 0.966 (s, 14-OSiMe $_2$ C(CH_3) $_3$), 0.973 (d, 4-H $_3$), 1.021 (d, 4'-H $_3$), 1.774, 2.195, 2.441 (3x m, 16-, 17-, 18-H $_2$), 2.017 (dq, 3-H), 2.406 (s, 10-H $_3$), 3.345 (dt, 2-H), 3.820 (d, 5-H $_2$), 3.917 (d, 1-H), 4.036 (d, 1-H'), 5.421 (br s, 19-H), 6.598 (m, 13-H $_2$), 6.683 (m, 12-H $_2$), 7.244 (d, 8-H $_2$), 7.777 (d, 7-H $_2$).

$J_{1,1'} = 13.7$ Hz, $J_{2,5} = 6.1$ Hz, $J_{2,3} = 4.0$ Hz, $J_{3,4} = J_{3,4'} = 6.9$ Hz, $J_{7,8} = 8.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = -4.4$ (14-OSi(CH_3) $_2$ tBu), 17.9 (C-4), 18.3 (14-OSiMe $_2$ C(CH_3) $_3$), 19.6 (C-4'), 21.6 (C-10), 23.8 (C-17), 25.9 (14-OSiMe $_2$ C(CH_3) $_3$), 31.6 (C-3), 32.9 (C-18), 35.2 (C-16), 58.8 (C-2), 59.5 (C-1), 70.8 (C-19), 115.1 (C-13), 120.5 (C-12), 129.4 (C-7), 129.7 (C-8), 132.4 (C-15), 135.1 (C-19), 136.6 (C-6), 143.2 (C-9), 149.1 (C-14), 153.6 (C-11).

$\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{SSi}$ (527.83):

ber.: C: 68.27% H: 8.59% N: 2.65%

gef.: C: 68.25% H: 8.56% N: 2.67%

10.4.9 Installation des phenolischen Linkers an MeOPEG (226)

Man gab 5 g MeOPEG5000 (1 mmol), 1.6 g (8 mmol, 8 Äq.) *p*-Benzyloxyphenol **207** und 1.36 g (6 mmol, 6 Äq.) Triphenylphosphin zusammen und destillierte zweimal je 40 ml Toluol zur Entfernung von Wasser ab. Anschließend nahm man den Rückstand in 50 ml *N*-Methylmorpholin (NMM) und 12 ml Dichlormethan auf und tropfte eine Lösung von 1.21 g (6 mmol, 6 Äq.) Diisopropylazodicarboxylat in 8 ml NMM über 1.5 Stunden zu. Nach 12 Stunden entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum. Den Rückstand nahm man in 20 ml Dichlormethan auf und entfernte das Lösungsmittel wieder im Vakuum. Anschließend löste man den Rückstand in 10 ml Dichlormethan und fällte das Polymer durch Zutropfen von 250 ml Diethylether bei 0 °C. Nach Abfiltrieren und Rekristallisation aus Ethanol erhielt man 5.0 g **226** (97% Masse) mit 100%iger Belegung (best. per ¹H-NMR)

10.4.10 Debenzylierung des MeOPEG-gebundenen Linkers zu 227

Man löste 5.0 g (0.97 mmol) **226** in 10 ml Dichlormethan, gab 15 ml Ethanol und 250 mg Pd auf Aktivkohle (10%) zu und setzte einen Wasserstoffballon auf. Nach 5 Stunden filtrierte man über Celite ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in 10 ml Dichlormethan aufgenommen und das Polymer durch Eintropfen von 250 ml Diethylether bei 0 °C gefällt. Nach Rekristallisation aus Ethanol erhielt man mit einer Belegung von 100% 4.2 g (84% Masse) des entschützten MeOPEG-gebundenen Linkers **227**.

10.4.11 Installation des DOX-Linkers an MeOPEG

10.4.11.1 Umsetzung mit α,α' -Dichlor-*p*-Xylol (33)

Man löste 10 g MeOPEG (2 mmol) in 30 ml abs. THF und gab 400 mg NaH (als 60%Dispersion) hinzu. Nach einer Stunde tropfte man 4.2 g α,α' -Dichlor-*p*-Xylol **32** (24 mmol, 12 Äq.) gelöst in 20 ml THF zu und gab noch 600 mg

(4 mmol, 2 Äq.) NaI hinzu. Nach fünf Tagen Rühren unter Lichtausschluss fällt man das Polymer durch Zutropfen von Ether und erhielt nach Abfiltrieren und Rekristallisation aus abs. Ethanol 9.5 g von **33** mit 100% Belegung.

10.4.11.2 Umsetzung mit α,α' -Dibrom-*p*-Xylol (**229**)

Man löste 10 g MeOPEG (2 mmol) und 2.64 g α,α' -Dibrom-*p*-Xylol **232** (10 mmol, 5 Äq.) in 50 ml abs. Dichlormethan und gab 400 mg (10 mmol, 5 Äq.) NaH (als 60%Dispersion) hinzu. Nach Reaktion über Nacht fällt man das Polymer durch Zutropfen von Ether und erhielt nach Abfiltrieren und Rekristallisation aus abs. Ethanol 10.9 g von **229** mit 100% Belegung.

10.4.12 Anbindung von Methylsulfoximin über den DOX-Linker (**230**)

409 mg (1.6 mmol, 8 Äq.) Methylsulfoximin **186** wurden in 8 ml abs. Toluol gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann tropfte man 3.2 ml einer 0.5 M Lösung von KHMDS in Toluol zu, rührte noch 15 min und erwärmte auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dann löste man 1 g **229** (0.2 mmol) in 40 ml Toluol und tropfte diese Lösung innerhalb von 5 min zu. Nach 30 min erwärmte man auf Raumtemperatur und ließ über Nacht rühren. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum, nahm den Rückstand in DCM auf und fällt das Polymer durch Zutropfen von Diethylether bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nach Rekristallisation aus Ethanol erhielt man 1.03 g (95% Masse) mit einer Belegung von 80%.

10.5 AAV zur Darstellung der Azacyclen

Zu einer gut gerührten, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung des allylischen Sulfoximins in 5 ml/mmol trockenen Toluols gibt man unter Schutzgasatmosphäre 1.1 eq *n*-Butyllithium (Lösung in Hexan; Gehalt in mmol/g, titrimetrisch bestimmt; siehe Gleichung 10.2, S. 163). Man lässt 5 min rühren und gibt dann 1.3 eq $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (1 M-Lösung in Hexan)

tropfenweise zu der gelben Lösung. Nach 10 Minuten erwärmt man auf 0 °C und rührt für 60 Minuten. Die braune Lösung wird auf -78 °C gekühlt und 1.3 eq des entsprechend geschützten Aldehyds (gelöst in so wenig abs. THF wie möglich; ca. 1 – 2 ml/mmol) langsam zugetropft und rührt noch 60 – 180 min (DC-Kontrolle) bis zur Vervollständigung der Reaktion.

10.5.1 Cyclisierung und Aufarbeitung im Falle der Fmoc-geschützten Aminoaldehyde

Nun gibt man 10 eq Piperidin hinzu und lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 10-12 Stunden (DC-Kontrolle) gießt man auf 30 ml/mmol intensiv gerührte, mit Ether überschichtete ges. $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Lösung. Nach ca. 30 min haben sich die Phasen getrennt. Man wäscht die organische Phase mit 10 ml/mmol ges. NH_4Cl -Lösung, extrahiert die vereinigten wässrigen Phasen mit Essigester und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, das Rohprodukt in 5 ml/mmol Methanol aufgenommen und durch Erhitzen alles in Lösung gebracht. Beim langsamen Abkühlen fällt das als Nebenprodukt anfallende 1-((9*H*-Fluoren-9-yl)-methyl)piperidin als farbloser, voluminöser Festkörper aus und wird abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösemittel befreit und man erhält die Azacyclen nach Flashchromatographie als farblose Öle oder Festkörper.

10.5.2 Cyclisierung und Aufarbeitung im Falle der Phthalimid-geschützten Aminoaldehyde

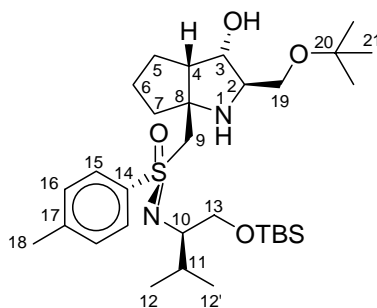
Nun gibt man 9 eq wässrige 80%ige Hydrazinhydrat-Lösung zusammen mit der gleichen Menge (Volumen) an Ethanol zu. Das Reaktionsgemisch lässt man langsam auf Raumtemperatur kommen und gibt nach Beendigung der Reaktion (8-12 Stunden; DC-Kontrolle) 10 ml/mmol Ether zu. Man filtriert den farblosen Niederschlag ab, wäscht diesen mit 10 ml/mmol Ether und entfernt das

Lösungsmittel im Vakuum. Nach Flashchromatographie erhält man die Azacyclen als farblose Öle oder Festkörper.

10.6 Darstellung der Grundgerüste potentieller NK1-Antagonisten

10.6.1 Darstellung des 2-Azabicyclo[3.3.0]octans *ent*-250

Aus 2.2 g (5 mmol) *ent*-140 gelöst in 25 ml Toluol und 6.5 mmol des rohen Aldehyds *ent*-248 erhielt man gemäß 10.5 und 10.5.2 1.83 g (3.15 mmol; 63%) von *ent*-250 als farblosen Feststoff.



$R_F = 0.20$ (PE/EE 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -24.1$ ($c = 1.00$; CH_2Cl_2)

Smp.: 119.4°C

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = -0.061, -0.088$ (2x s, 13-OSi(CH_3)₂), 0.822 (s, 13-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.882, 0.949 (2x d, 12- H_3 , 12'- H_3), 1.174 (s, 21- H_9), 1.504 (m, 6-H), 1.618 (m, 5-H), 1.689 (m, 6-H'), 1.822, 1.891 (2x m, 7-H, 7-H'), 1.937 (m, 5-H'), 1.940 (m, 11-H), 2.421 (s, 18- H_3), 2.810 (bs, 3-OH), 2.845 (m, 4-H), 2.866 (ddd, 10-H), 2.971 (dd, 2-H), 3.202 (d, 9-H), 3.214 (dd, 19-H), 3.363 (dd, 13-H), 3.473 (dd, 13-H'), 3.592 (d, 9-H'), 3.609 (dd, 19-H'), 4.038 (lk t, 3-H), 7.289 (d, 16- H_2), 7.776 (d, 15- H_2)

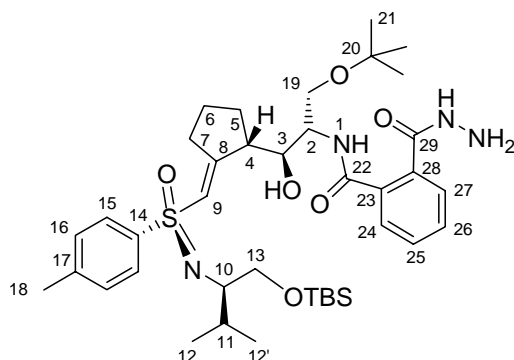
$J_{4,5} = J_{4,3} = J_{3,2} = 8.6$ Hz, $J_{19,19'} = 8.0$ Hz, $J_{19,2} = 5.0$ Hz, $J_{19',2} = 8.6$ Hz, $J_{9,9'} = 14.1$ Hz, $J_{13,10} = 6.0$ Hz, $J_{13',10} = 7.8$ Hz, $J_{13,13'} = 10.0$ Hz, $J_{10,11} = 3.1$ Hz, $J_{11,12} = J_{11,12'} = 6.9$ Hz

^{13}C -NMR (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = -5.3, -5.4$ (13-OSi(CH_3) $_2$), 17.3 (C-12), 18.5 (13-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.9 (C-12'), 21.5 (C-18), 26.0 (C-5), 26.1 (13-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 (C-6), 27.6 (C-21), 30.1 (C-11), 43.4 (C-7), 50.1 (C-4), 61.6 (C-10), 61.7 (C-2), 65.4 (C-19), 65.5 (C-13), 65.6 (C-9), 71.5 (C-8), 73.5 (C-20), 78.4 (C-3), 129.3 (C-15), 129.8 (C-16), 138.6 (C-14), 143.2 (C-17)

$\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$ (580.94):	ber.:	C: 64.09%	H: 9.72%	N: 4.82%
	gef.:	C: 63.95%	H: 9.73%	N: 4.71%

10.6.2 Darstellung des 4-Hydroxyvinylsulfoximins *ent*-251

Aus 9.96 g (22.9 mmol) *ent*-140 gelöst in 25 ml Toluol und 6.5 mmol des rohen Aldehyds **248** erhielt man gemäß 10.5 und 10.5.2 10.1 g (13.6 mmol; 60%) als leicht gelben Schaum. Es handelte sich allerdings nicht um den erwarteten Bicyclus *ent*-253, sondern um das nicht vollständig entschützte 4-Hydroxyvinylsulfoximin *ent*-251.



$R_F = 0.15$ (PE/EE 1:3)

$[\alpha]_D^{20} = +111.23$ ($c = 1.015$; CH_2Cl_2)

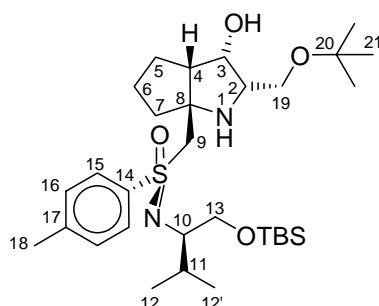
¹H-NMR (500.1 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = -0.067, -0.044 (2x s, 13-OSi(CH₃)₂*t*-Bu), 0.830 (s, 13-OSiMe₂C(CH₃)₃), 0.844 (d, 12-H₃), 0.891 (d, 12'-H₃), 1.208 (s, 21-H₉), 1.604 (m, 6-H), 1.722 (m, 5-H), 1.759 (m, 6-H'), 1.853 (m, 5-H'), 1.921 (m, 11-H), 2.372 (m, 7-H), 2.393 (s, 18-H₃), 2.692 (m, 7-H'), 3.024 (ddd, 10-H), 3.396 (dd, 13-H), 3.488 (dd, 13-H'), 3.540 (dd, 19-H), 3.586 (dd, 19-H'), 3.642 (m, 4-H), 3.669 (m, 3-H), 4.124 (br s, 29-NH-NH₂), 4.364 (lk q, 2-H), 4.884 (d, 3-OH), 6.317 (s, 9-H), 6.707 (d, 1-H), 7.233 (d, 16-H₂), 7.495 (m, 25-H, 26-H), 7.689 (d, 15-H₂), 7.777 (m, 27-H), 7.849 (m, 24-H), 8.429 (br s, 29-NH).

$J_{11,12} = J_{11,12'} = 7.1$ Hz, $J_{10,13} = 5.8$ Hz, $J_{10,13'} = 8.2$ Hz, $J_{13,13'} = 10.0$ Hz, $J_{10,11} = 3.4$ Hz, $J_{2,19'} = 7.6$ Hz, $J_{2,19} = 6.4$ Hz, $J_{19,19'} = 8.8$ Hz, $J_{15,16} = 8.0$ Hz.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = -5.7, -5.5 (13-OSi(CH₃)₂*t*-Bu), 16.5 (C-12), 18.2 (13-OSiMe₂C(CH₃)₃), 20.2 (C-12'), 21.1 (C-18), 21.1 (C-6), 25.9 (13-OSiMe₂C(CH₃)₃), 27.4 (C-21), 29.4 (C-11), 29.5 (C-5), 34.0 (C-7), 44.2 (C-4), 51.9 (C-2), 61.0 (C-10), 61.7 (C-19), 65.5 (C-13), 70.3 (C-3), 73.2 (C-20), 125.0 (C-9), 127.8 (C-24), 128.1 (C-15), 128.4 (C-27), 129.7 (C-16), 130.35 (C-25, C-26), 133.1 (C-28), 135.0 (C-23), 138.2 (C-14), 143.3 (C-17), 163.0 (C-8), 169.0 (C-29), 169.6 (C-22).

ESI: m/z (%) = 581.2 [M - Phth] 743.3 [M], 765.3 [M + Na].

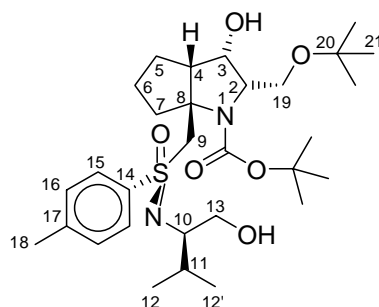
10.6.3 Darstellung des 2-Azabicyclo[3.3.0]octans *ent*-253



Durch Aufnehmen von *ent*-251 in 6 ml/mmol Ethanol und Kochen am Rückfluss für 12 Stunden erhielt man das gewünschte Produkt *ent*-253 quantitativ. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt

10.6.4 Desilylierung und N-Boc-Schutz zu *ent*-257

8.3 g (13.9 mmol) des rohen Bicyclus *ent*-253 wurden in 5 ml/mmol HCl (5 Gew.% in Ethanol) gelöst und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man goss die Reaktionslösung auf 280 ml (20 ml/mmol) einer mit 45 ml (3 ml/mmol) Essigester überschichteten ges. NaHCO₃-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 3 ml/mmol ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das daraus resultierende Rohprodukt wurde in 28 ml (2 ml/mmol) Dioxan gelöst und man gab 6.08 g (27.8 mmol; 2 Äq.) Boc₂O und eine Lösung von 1.75 g (20.9 mmol; 1.5 Äq.) NaHCO₃ in 56 ml (4 ml/mmol) Wasser hinzu. Nach 12 Stunden entfernte man das Dioxan im Vakuum größtenteils und verteilte den Rückstand zwischen 20 ml Wasser und 40 ml Ether. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Flashchromatographie erhielt man 6.13 g (10.8 mmol; 78%) von *ent*-257 als farblosen Feststoff.



$R_F = 0.55$ (PE/EE 1:3)

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 373 K, TMS): $\delta = 0.862$, 0.899 (2x d, 12- H_3 , 12'- H_3), 1.171 (s, 21- H_9), 1.450 (s, $\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.467 , (m, 6- H), 1.583 (m, 5- H), 1.764 (m, 6- H' , 7- H , 11- H), 2.115 (m, 5- H' , 7- H'), 2.378 (s, 18- H_3), 2.765 (lk q 10- H), 3.040 (d, 9- H), 3.294 (m, 4- H), 3.331 (dd, 13- H), 3.372 (dd, 13- H'), 3.446 (m, 2- H), 3.662 (dd, 19- H), 3.696 (dd, 9- H), 3.841 (dd, 19- H'), 3.882 (dd, 9- H'), 4.836 (lk t, 3- H), 7.294 (d, 16- H_2), 7.723 (d, 15- H_2);

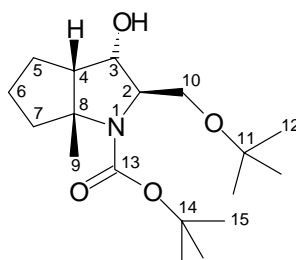
$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 373 K, TMS): $\delta = 19.1$ (C-12), 19.7 (C-12'), 21.5 (C-18), 25.6 (C-6), 25.9 (C-5), 27.9 (C-21), 29.0 ($\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 32.2 (C-11), 43.1 (C-7), 51.2 (C-4), 60.3 (C-19), 60.9 (C-9), 62.7 (C-10), 64.2 (C-2), 64.4 (C-13), 71.1 (C-3), 72.8 (C-8), 74.2 (C-20), 80.6 ($\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 128.9 (C-15), 130.2 (C-16), 138.4 (C-14), 143.6 (C-17), 153.9 ($\text{NCOO}t\text{-Bu}$)

$J_{4,3} = J_{3,2} = 6.9$ Hz, $J_{19,19'} = 11.7$ Hz, $J_{19',2} = 6.4$ Hz, $J_{9,9'} = 14.4$ Hz, $J_{13,10} = 5.7$ Hz, $J_{13',10} = 7.8$ Hz, $J_{13,13'} = 10.0$ Hz, $J_{10,11} = 3.2$ Hz, $J_{11,12} = J_{11,12'} = 7.0$ Hz

10.6.5 Desulfurierung von *ent*-250 mit Lithiumnaphthalenid (*ent*-242)

Man löste 3.8 g (6.54 mmol) *ent*-250 in 33 ml (5 ml/mmol) trockenem, entgastem THF und kühlte die Lösung auf -78°C . Dann gab man eine frisch hergestellte Lösung von Lithiumnaphthalenid (siehe 10.2.4, S. 165) so lange tropfenweise zu, bis keine Entfärbung der Lithiumnaphthalenid-Lösung mehr zu beobachten war (plötzlicher Farbumschlag nach grünschwarz). Nach Vervollständigung der Reaktion wurde die kalte Reaktionslösung in 100 ml

(15 ml/mmol) einer stark gerührten ges. NH_4Cl -Lösung gegossen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in 15 ml (2 ml/mmol) Dioxan gelöst und man gab 2.9 g (13.08 mmol; 2 Äq.) Boc_2O und eine Lösung von 824 mg (9.8 mmol; 1.5 Äq.) NaHCO_3 in 25 ml (4 ml/mmol) Wasser hinzu. Nach 12 Stunden entfernte man das Dioxan im Vakuum größtenteils und verteilte den Rückstand zwischen 10 ml Wasser und 20 ml Ether. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Flashchromatographie erhielt man 1.51 g (70%) von *ent*-**242** als farblose Kristalle. Es konnte eine Röntgenstruktur erstellt werden.



$R_F = 0.51$ (PE/EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = -65.87$ ($c = 1.01$; CH_2Cl_2)

Smp.: 106.7°C

IR (v/cm^{-1}): 3470 (OH), 2975, 2862 (CH, CH_2 , CH_3), 1673 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 383 K, TMS): $\delta = 1.164$ (s, 12- H_9), 1.370 (s, 9- H_3), 1.427 (s, $\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.59 – 1.76 (m, 5-H, 6- H_2 , 7-H), 1.842 (m, 5- H'), 2.101 (m, 7- H'), 2.317 (lk q, 4-H), 3.287, (dd, 10-H), 3.681 (m, 2-H), 3.781 (dd, 10- H'), 4.125 (lk t, 3-H)

$J_{4,5} = J_{4,3} = 6.7$ Hz, $J_{10,10'} = 8.7$ Hz, $J_{10,2} = 3.8$ Hz, $J_{10',2} = 7.0$ Hz

^{13}C -NMR (125.7 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 383 K, TMS): δ 24.4 (C-5), 26.1 (C-6), 26.6 (C-9), 27.7 (C-12), 28.9 (N-COOC(CH₃)₃), 40.6 (C-7), 55.0 (C-4), 63.2 (C-10), 67.1 (C-2), 72.2 (C-8), 73.1 (C-11), 74.4 (C-3), 79.2 (N-COOC(CH₃)₃), 154.0 (N-COOtBu).

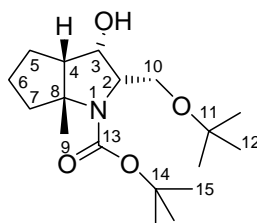
$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (327.46):

ber.: C: 66.02% H: 10.16% N: 4.28%

gef.: C: 66.02% H: 10.09% N: 4.16%

10.6.6 Desulfurierung von *ent*-257 mit Samariumdiodid (*ent*-241)

Man stellte nach 10.2.3 eine Samariumdiodid-Lösung aus 7.7 g (51 mmol) Samarium, 14.1 g (50 mmol) Diiodethan und 180 ml abs. THF her. Zu dieser wurden 5.7 g (10 mmol; in 10 ml abs. THF und 5 ml abs. Methanol gelöst) von *ent*-257 bei Raumtemperatur zugetropft und 10 Stunden rühren lassen. Dann goss man die Reaktionslösung auf 10 ml/mmol Sm einer intensiv gerührten ges. NH_4Cl -Lösung, die mit 1 ml/mmol Sm Ether überschichtet war. Nach 15 Minuten gab man solange 0.5 N HCl zu, bis sich die Phasen der Emulsion klar trennten. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Nach Reinigung durch Flashchromatographie an Petrolether/Ether-Gemischen erhielt man 1.51 g (46%) von *ent*-241 als farblose Kristalle.



$R_F = 0.40$ (PE/E 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = +27.6$ ($c = 0.96$; CH_2Cl_2)

Smp.: 80.1°C

IR (ν/cm^{-1}): 3465 (OH), 2974, 2884 (CH, CH₂, CH₃), 1699 (C=O)

¹H-NMR (500.1 MHz, CDCl₃, 373 K, TMS): δ = 1.182 (s, 12-H₉), 1.369 (s, 9-H₃), 1.443 (s, NCOOC(CH₃)₃), 1.56 – 1.76 (m, 5-H, 6-H₂, 7-H), 2.041 (m, 5-H'), 2.237 (m, 7-H'), 2.355 (lk q, 4-H), 3.734, (dd, 10-H), 3.751 (dd, 10-H'), 4.004 (lk dt, 2-H), 4.508 (lk dt, 3-H)

$J_{4,5} = J_{4,3} = 8.0$ Hz, $J_{3,2} = 5.5$ Hz, $J_{10,10'} = 9.0$ Hz, $J_{10,2} = 3.9$ Hz, $J_{10',2} = 7.1$ Hz

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 373 K, TMS): δ = 25.7 (C-5), 25.9 (C-6), 26.0 (C-9), 27.8 (C-12), 29.1 (N-COOC(CH₃)₃), 41.3 (C-7), 56.8 (C-4), 60.8 (C-10), 61.8 (C-2), 71.7 (C-3), 71.9 (C-8), 74.4 (C-11), 79.5 (N-COOC(CH₃)₃), 154.2 (N-COOtBu).

C₁₈H₃₃NO₄ (327.46):

ber.: C: 66.02% H: 10.16% N: 4.28%

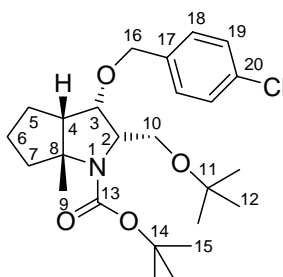
gef.: C: 65.84% H: 10.26% N: 4.25%

10.7 Dekoration der Grundgerüste mit pharmakophoren Gruppen

10.7.1 Chlorbenzylierung von *ent*-241 (293)

Man löste 620 mg (2 mmol) von *ent*-241 unter Argonatmosphäre in 6 ml abs. THF und kühlte auf -78 °C. Nun tropfte man eine frisch bereitete Lösung von 559 mg (2.8 mmol; 1.4 Äq.) KHMDS in 2 ml abs. THF zu und rührte für 10 Minuten. Dann erwärmte man für eine Stunde auf 0 °C, tropfte 644 mg (4 mmol; 2 Äq.) Chlorbenzylchlorid (vorher im Wasserbad aufgeschmolzen) langsam zu und ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 12 Stunden goss man die Reaktionslösung auf eine mit Ether überschichtete NH₄Cl-Lösung und

trennte die Phasen. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Nach Reinigung durch Flashchromatographie erhielt man 848 mg von **293** (1.88 mmol; 94%) als farblosen Feststoff.



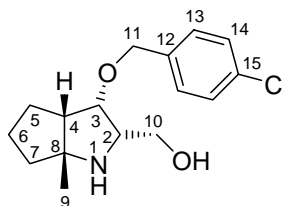
$R_F = 0.63$ (PE/E 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 1.129$ (s, 12- H_9), 1.399 (s, 9- H_3), 1.460 (s, 15- H_9), 1.56 – 1.76 (m, 5- H , 6- H_2 , 7- H), 2.103 (m, 5- H'), 2.238 (m, 7- H'), 2.386 (lk q, 4- H), 3.426, (dd, 10- H), 3.761 (dd, 10- H'), 4.009 (lk dt, 2- H), 4.232 (lk dt, 3- H), 4.495 (d, 16- H), 4.679 (d, 16- H'), 7.297 (m, 18- H_2 , 19- H_2).

$J_{4,3} = 7.6$ Hz, $J_{3,2} = 5.5$ Hz, $J_{10,10'} = 8.7$ Hz, $J_{16,16'} = 12.2$ Hz.

10.7.2 Entschützung von **293** (**294**)

Man löste 848 mg (1.88 mmol) **293** in 4 ml Dichlormethan und gab 6.1 ml (78 mmol; 40 Äq.) Trifluoressigsäure hinzu. Nach 12 Stunden Rühren entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum, nahm den Rückstand dreimal in je 30 ml Dichlormethan auf und entfernte das Lösemittel wieder im Vakuum. Nach Flashchromatographie (Eluent $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_3 = 90/10/1$) erhielt man 552 mg (95%) von **294** als farblosen Festkörper.



$R_F = 0.31$ (DCM/MeOH/NH₃ 90/10/1)

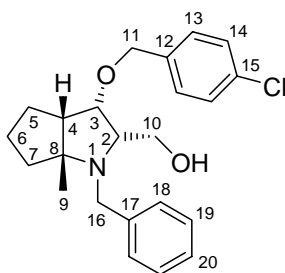
¹H-NMR (500.1 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 1.419 (s, 9-H₃), 1.558 – 1.761 (m, 5-H, 6-H, 7-H), 1.840 (m, 5-H'), 1.999 (m, 6-H'), 2.190 (m, 7-H'), 2.448 (m, 4-H), 3.904 (m, 2-H, 10-H), 3.995 (lk dd, 3-H), 4.111 (dd, 10-H'), 4.447 (d, 11-H), 4.487 (d, 11-H'), 7.308 (d, 13-H), 7.338 (d, 14-H).

$J_{10,10'} = 13.0$ Hz, $J_{10',2} = 10.8$ Hz.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 25.2 (C-9), 25.7 (C-5), 27.0 (C-6), 38.3 (C-7), 55.4 (C-4), 58.6 (C-10), 67.0 (C-2), 73.7 (C-11), 74.1 (C-8), 79.2 (C-3), 128.8 (C-14), 128.9 (C-13), 133.9 (C-15), 135.5 (C-12).

10.7.3 Benzylierung von **294** (**295**)

Man löste 134 mg (0.45 mmol) **294** in 3 ml abs. Dichlormethan und gab 94 mg (0.7 mmol; 1.5 Äq.) K₂CO₃ und 60 μ l (0.5 mmol; 1.1 Äq.) Benzylbromid hinzu. Nach 24 Stunden versetzte man mit Wasser und Ether bis alle Feststoffe gelöst waren. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Nach Flashchromatographie erhielt man 135 mg (0.35 mmol; 60%) **295** als farbloses Öl.



$R_F = 0.61$ (PE/EE 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 1.131 (s, 9- H_3), 1.334 (m, 7-H), 1.542 – 1.761 (m, 5-H, 6-H, 7- H'), 1.996 (m, 6- H'), 2.108 (m, 5- H'), 2.318 (m, 4-H), 3.149, (lk dt, 2-H) , 3.223 (dd, 10-H), 3.399 (d, 16-H), 3.424 (dd, 10- H'), 3.888 (d, 16- H'), 4.322 (d, 11-H), 4.342 (lk t, 3-H), 4.511 (d, 11- H'), 7.145 – 7.400 (m, 13-, 14- H_2 , 18-, 19- H_2 , 20-H).

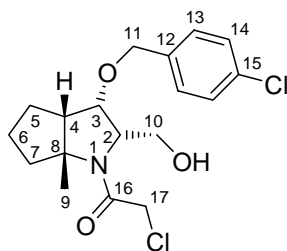
$J_{10,10'} = 11.2$ Hz, $J_{10,2} = 8.1$ Hz, $J_{10',2} = 3.4$ Hz, $J_{3,2} = J_{3,4} = 8.1$ Hz, $J_{11,11'} = 11.8$ Hz, $J_{16,16'} = 14.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 19.5 (C-9), 24.3 (C-6), 25.0 (C-5), 38.8 (C-7), 52.4 (C-4), 53.0 (C-16), 62.2 (C-10), 68.2 (C-2), 71.2 (C-11), 73.3 (C-8), 80.5 (C-3), 127.0 (C-20), 128.2 (C-18), 128.4 (C-19), 128.8 (C-14), 128.9 (C-13), 133.7 (C-15), 136.7 (C-12).

10.7.4 Chloracetylierung von 294 (299)

Man löste 85 mg (0.29 mmol) **294** unter Feuchtigkeits- und Luftausschluss in 1 ml abs. Dichlormethan und versetzte mit 85 μl (0.78 mmol; 2.5 Äq.) Ethyldimethylamin. Dann tropfte man 30 μl (0.37 mmol; 1.3 Äq.) frisch destilliertes Chloracetylchlorid langsam zu. Nach 24 Stunden gibt man die Reaktionslösung auf mit Essigester überschichtete ges. NH_4Cl -Lösung. Nach Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase dreimal mit Essigester und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach

Flashchromatographie erhielt man 50 mg (0.14 mmol; 47%) von **299** als farbloses Öl.



$R_F = 0.55$ (PE/EE 1:3)

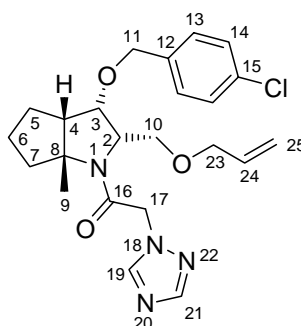
$^1\text{H-NMR}$ (300.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 1.497$ (s, 9- H_3), 1.618 – 2.182 (m, 5- H_2 , 6- H_2 , 7-H), 2.501 (m, 4-H), 2.778 (d, 10-OH), 3.900 – 4.345 (m, 2-H, 10- H_2 , 11- H_2), 4.474 (t, 3-H), 4.476 (d, 17-H), 4.595 (d, 17- H'), 7.275 – 7.381 (m, 13-, 14- H_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 24.5$ (C-9), 25.7 (C-6), 26.4 (C-5), 40.3 (C-7), 43.2 (C-17), 52.6 (C-4), 62.3 (C-2), 63.5 (C-10), 71.4 (C-11), 74.3 (C-8), 77.9 (C-3), 128.9 (C-13), 129.0 (C-14), 134.1 (C-15), 136.7 (C-12), 166.0 (C-16).

10.7.5 Triazoylierung und O-Allylierung von **299** (307)

Man löste 90 mg (1 mmol; 5 Äq.) des nach 10.2.5 hergestellten Natriumtriazolats in 4 ml abs. DMF. Hierzu gab man 75 mg (0.2 mmol) in 2 ml abs. DMF gelösten **299** in einem zu. Nach 24 Stunden gab man ges. NaHCO_3 -Lösung und Ether hinzu und rührte für eine Stunde. Nach der Trennung der Phasen extrahierte man dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Zur Entfernung von DMF wurde das Rohprodukt mit Benzol lyophilisiert. Der farblose Feststoff wurde in 2 ml THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann gab man 9 mg (0.22 mmol; 1.1 Äq.)

Natriumhydrid in einem zu, rührte für 15 Minuten und tropfte dann 50 μl (0.6 mmol; 3 Äq.) frisch destilliertes Allylbromid langsam zu. Nach 15 Minuten erwärmte man auf Raumtemperatur, rührte für 12 Stunden und gab die Reaktionslösung auf mit Ether überschichtete ges. NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Nach Flashchromatographie erhielt man 50 mg (0.11 mmol; 57%) von **307** als farbloses Öl.



$R_F = 0.15$ (PE/EE 1:5)

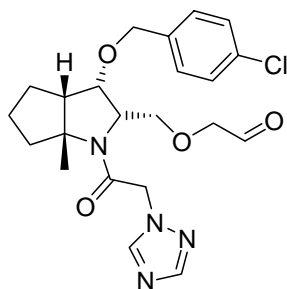
$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 1.415 (s, 9- H_3), 1.585 (m, 6-H), 1.705 (m, 5- H_2 , 6-H), 1.849 (m, 7-H), 2.257 (m, 7- H'), 2.401 (lk q, 4-H), 3.586, (dd, 10-H) , 3.882 (dd, 10- H'), 3.952 (m, 23- H_2), 4.297 (lk t, 3-H), 4.374 (lk dt, 2-H), 4.460 (d, 11-H), 4.496 (d, 11- H'), 4.996 (d, 17-H), 5.151 (d, 25- H_E), 5.210 (d, 25- H_Z), 5.244 (d, 17- H'), 5.832 (m, 24-H), 7.218 (d, 14- H_2), 7.293 (d, 13- H_2), 7.870 (s, 21-H), 8.129 (s, 19-H).

$J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5} 8.1 \text{ Hz}$, $J_{10,10'} = 10.1 \text{ Hz}$, $J_{10,2} = 3.3 \text{ Hz}$, $J_{10',2} = 8.2 \text{ Hz}$, $J_{11,11'} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{17,17'} = 16.2 \text{ Hz}$, $J_{13,14} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{24,25Z} = 18.0 \text{ Hz}$, $J_{24,25E} = 10.8 \text{ Hz}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 25.3 (C-9), 25.9 (C-6), 26.9 (C-5), 40.8 (C-7), 52.4 (C-17), 53.3 (C-4), 61.3 (C-2), 70.7 (C-10), 71.4 (C-11), 72.5 (C-23), 73.9 (C-8), 77.0 (C-3), 117.9 (C-25), 128.8 (C-13, C-14), 133.9 (C-15), 134.2 (C-24), 136.3 (C-12), 144.7 (C-19), 151.6 (C-21), 165.6 (C-16).

10.7.6 Dihydroxylierung und Glykolspaltung von 307 (308)

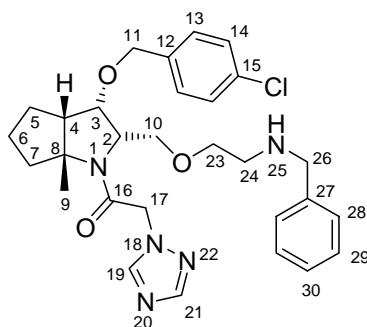
Man löste 46 mg (0.103 mmol) von **307** in 1.5 ml Diethylether, versetzte zuerst mit 1.5 ml Wasser und dann bei maximaler Rührgeschwindigkeit mit 53 mg (0.05 Äq.) Osmiumtetroxid (2.5% in *tert*-Butanol). Nach 10 Minuten gab man 49 mg (0.227 mmol, 2.2 Äq.) Natriumperiodat zu und rührte für sechs Stunden. Dann gab man Ether hinzu, trennte die Phasen, extrahierte die wässrige Phase zweimal mit Ether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 29 mg (63%) von **308** als Rohprodukt, welches direkt in der folgenden Reaktion eingesetzt wurde.



$R_F = 0.07$ (PE/EE 1:5)

10.7.7 Reduktive Aminierung zum potentiellen NK1-Antagonisten 271

Man löste das Rohprodukt **308** in 10 ml absolutem Methanol, gab ein wenig Molsieb 3Å und 36 µl (0.32 mmol, 5 Äq.) Benzylamin zu und rührte für 17 h. Dann gab man 14.8 mg (0.39 mmol, 6 Äq.) Natriumborhydrid zu. Nach 4 h filtrierte man die Reaktionslösung ab, verdampfte das Lösungsmittel im Vakuum und nahm den Rückstand in Diethylether auf. Dann wurde dreimal mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen und zweimal mit Diethylether rückextrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man nach Chromatographie 10 mg (29%) von **271** als leicht braunes Öl.



$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 1.474 (s, 9- H_3), 1.642 (m, 6-H), 1.756 (m, 5- H_2 , 6-H), 1.901 (m, 7-H), 2.287 (m, 7- H'), 2.451 (lk q, 4-H), 2.854 (m, 24- H_2), 3.598 (m, 23- H_2), 3.653, (dd, 10-H), 3.799 (s, 26- H_3), 3.944 (dd, 10- H'), 4.336 (lk t, 3-H), 4.401 (lk dt, 2-H), 4.488 (d, 11-H), 4.523 (d, 11- H'), 4.940 (d, 17-H), 5.399 (d, 17- H'), 7.20 – 7.36 (m, 13- H_2 , 14- H_2 , 28- H_2 , 29- H_2 , 30-H), 7.864 (s, 21-H), 8.141 (s, 19-H)

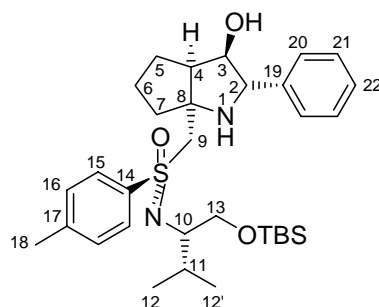
$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 25.2 (C-9), 25.9 (C-6), 26.8 (C-5), 40.7 (C-7), 48.5 (C-24), 52.4 (C-17), 53.2 (C-4), 53.9 (C-26), 61.1 (C-2), 71.6 (C-10), 71.1 (C-23), 71.4 (C-11), 73.9 (C-8), 76.8 (C-3), 127.3 (C-30), 128.4 (C-28), 128.6 (C-29), 128.8 (C-13, C-14), 133.9 (C-15), 136.2 (C-12), 139.9 (C-27), 145.0 (C-19), 151.7 (C-21), 167.5 (C-16)

$J_{2,3} = J_{3,4} = J_{4,5}$ 8.4 Hz, $J_{10,10'} = 10.1$ Hz, $J_{10,2} = 3.5$ Hz, $J_{10',2} = 8.4$ Hz, $J_{11,11'} = 11.9$ Hz, $J_{17,17'} = 16.4$ Hz

10.8 Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit

10.8.1 Darstellung von 328 nach AAV bei -78°C

Mit 2.2 g (5 mmol) **140** gelöst in 25 ml Toluol und 6.5 mmol des rohen Aldehyds **100** erhielt man gemäß 10.5 und 10.5.1 1.83 g (3.15 mmol; 63%) von **328** als farblosen Feststoff.



$R_F = 0.12$ (PE/EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +48.84$ ($c = 1.01$; CH_2Cl_2)

Smp.: 128.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = -0.049, -0.069$ (2x s, 13-OSi(CH_3)₂), 0.838 (s, 10-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.859, 0.939 (2x d, 12- H_3 , 12'- H_3), 1.620 (m, 6-H), 1.697 (m, 5-H), 1.779 (m, 6-H'), 1.932 (m, 5-H'), 1.934 (m, 7-H), 1.941 (m, 11-H), 2.242 (m, 7-H'), 2.462 (s, 18- H_3), 2.611 (m, 4-H), 2.894 (ddd, 11-H), 3.399 (dd, 13-H), 3.490 (d, 9-H), 3.498 (dd, 13-H'), 3.649 (d, 9-H'), 3.871 (m, 2-H, 3-H), 7.081 (m, 20- H_2), 7.196 (m, 21- H_2 , 22-H), 7.315 (d, 16- H_2), 7.822 (d, 15- H_2).

$J_{9,9'} = 14.2$ Hz, $J_{13,10} = 6.0$ Hz, $J_{13',10} = 8.0$ Hz, $J_{13,13'} = 10.0$ Hz, $J_{10,11} = 3.2$ Hz, $J_{11,12} = J_{11,12'} = 6.8$ Hz, $J_{15,16} = 7.9$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = -5.4, -5.3$ (13-OSi(CH_3)₂), 16.9 (C-12), 18.3 (13-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.8 (C-12'), 21.4 (C-18), 25.7 (C-5), 26.7 (C-6), 26.5 (13-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.1 (C-11), 43.0 (C-7), 52.2 (C-4), 61.5 (C-10), 65.9 (C-13), 66.7 (C-2), 67.7 (C-9), 69.5 (C-8), 79.2 (C-3), 126.8 (C-20), 127.3 (C-22), 128.2 (C-21), 129.1 (C-15), 129.6 (C-16), 138.6 (C-14), 141.6 (C-19), 142.7 (C-17).

$C_{32}H_{50}N_2O_3SSi$ (570.90):	ber.:	C: 67.32%	H: 8.83%	N: 4.91%
	gef.:	C: 67.32%	H: 8.89%	N: 4.78%

10.8.2 Darstellung von **328** bei -45°C

Man löste 2.2 g (5 mmol) **140** in 25 ml Toluol und kühlte auf -45°C . Man gab 1.1 eq *n*-Butyllithium tropfenweise hinzu und ließ noch 10 Minuten rühren. Dann tropfte man 1.3 eq $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (1 M-Lösung in Hexan) zu der gelben Lösung. Anschließend erwärmte man auf 0°C und rührte für eine Stunde. Man kühlte wieder auf -45°C und tropfte 6.5 mmol des rohen Aldehyds **100** gelöst in THF langsam zu. Nach zwei Stunden arbeitete man gemäß 10.5.1 auf und erhielt 2.1 g (74%) von **328** als farblosen Feststoff.

10.8.3 Darstellung von **328** bei -20°C

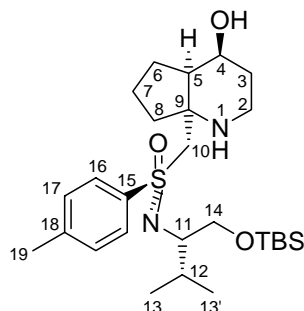
Die Umsetzung erfolgte analog 10.8.2, jedoch bei -20°C statt -45°C . Die Deprotonierungszeit wurde auf 5 Minuten verkürzt und man erhielt nach 1.5 Stunden Reaktionsdauer nach Aufarbeitung 2.0 g (70%) von **328** als farblosen Feststoff.

10.8.4 Darstellung von **328** bei 0°C

Die Umsetzung erfolgte analog 10.8.3, jedoch bei 0°C statt -45°C . Die Reaktionsdauer betrug eine Stunde. Man erhielt nach Aufarbeitung 2.2 g (77%) von **328** als farblosen Feststoff.

10.8.5 Darstellung des 2-Azabicyclo[4.3.0]-nonans **329**

Aus 1.0 g (2.3 mmol) **140** und 606 mg (3 mmol, 1.3 Äq.) **138** erhielt man analog 10.8.4 mit Aufarbeitung nach 10.5.2 812 mg (70%) von **329** als farblosen Festkörper.



$R_F = 0.06$ (PE/EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +40.1$ ($c = 1.00$; CH_2Cl_2)

Smp.: 93.2°C

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = -0.081, -0.061$ (2x s, 14-OSi(CH_3)₂), 0.822 (s, 14-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.865, 0.943 (2x d, 13- H_3 , 13'- H_3), 1.619 (m, 3- H_2), 1.626 (m, 7-H), 1.630 (m, 6-H), 1.835 (m, 6-H'), 1.873 (m, 8-H), 1.882 (m, 7-H'), 1.951 (m, 5-H, 12-H), 2.145 (m, 8-H'), 2.416 (s, 19- H_3), 2.560 (dt, 2-H), 2.734 (m, 2-H'), 2.954 (ddd, 11-H), 3.138 (d, 10-H), 3.376 (dd, 14-H), 3.499 (dd, 14-H'), 3.714 (d, 10-H'), 3.821 (lk qn, 4-H), 7.290 (d, 17- H_2), 7.819 (d, 16- H_2)

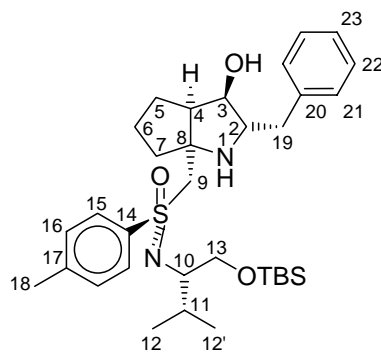
$J_{2,2'} = 12.2$ Hz, $J_{2,3} = 3.3$ Hz, $J_{3,4} = 5.2$ Hz, $J_{4,5} = 10.6$ Hz, $J_{10,10'} = 14.3$ Hz, $J_{11,14} = 6.1$ Hz, $J_{11,14'} = 7.5$ Hz, $J_{14,14'} = 9.9$ Hz, $J_{11,12} = 3.0$ Hz, $J_{12,13} = J_{12,13'} = 7.0$ Hz, $J_{16,17} = 8.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = -5.3, -5.2$ (14-OSi(CH_3)₂), 17.1 (C-13), 18.5 (14-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.8 (C-13'), 21.5 (C-7), 21.6 (C-19), 22.8 (C-6), 26.1 (14-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.6 (C-3), 30.2 (C-12), 39.7 (C-2), 40.3 (C-8), 51.2 (C-5), 60.3 (C-10), 61.1 (C-11), 64.2 (C-9), 65.5 (C-14), 68.1 (C-4), 129.0 (C-16), 129.8 (C-17), 139.3 (C-15), 143.3 (C-18).

$C_{27}H_{48}N_2O_3SSi$ (508.83):	ber.:	C: 63.73%	H: 9.51%	N: 5.51%
	gef.:	C: 63.55%	H: 9.54%	N: 5.50%

10.8.6 Darstellung des 2-Azabicyclo[3.3.0]octans **142**

Aus 500 mg (1.15 mmol) Cyclopentenylmethylsulfoximin **140** und 560 mg (1.5 mmol; 1.3 Äq.) Phenylalaninal **100** erhielt man gemäß AAV 10.5, aber mit Zugabe des Aldehyds bei 0 °C, Aufarbeitung nach 10.5.1 und Reinigung durch Flashchromatographie 575 mg (0.98 mmol; 66%) von **142** als leicht gelbes Harz.



$R_F = 0.24$ (PE/EE 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -20.68$ ($c = 1.016$; CH_2Cl_2)

1H -NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$, 300 K, TMS): $\delta = -0.077, -0.051$ (2x s, 13-OSi(CH_3)₂), 0.831 (s, 13-OSi(C(CH_3)₃)), 0.913, 0.974 (2x d, 12- H_3 , 12'- H_3), 1.473 (m, 6-H), 1.720 (m, 7-H), 1.594 (m, 5-H), 1.615 (m, 6-H'), 1.891 (m, 5-H'), 1.926 (m, 7-H'), 1.965 (m, 11-H), 2.438 (s, 18- H_3), 2.687 (dd, 19-H), 2.855 (m, 4-H), 2.870 (m, 10-H), 2.878 (dd, 19-H'), 3.058 (lk dt, 2-H), 2.880 (dd, 19-H'), 3.205 (d, 9-H), 3.389 (dd, 13-H), 3.512 (dd, 13-H'), 3.625 (d, 9-H'), 4.007 (lk t, 3-H), 7.150 – 7.300 (m, 21, 22- H_2 , 23-H), 7.316(d, 16- H_2), 7.787 (d, 15- H_2).

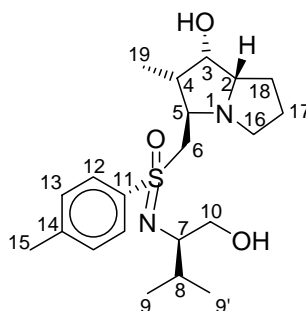
$J_{3,4} = J_{3,2} = 8.6$ Hz, $J_{19,19'} = 13.1$ Hz, $J_{19,2} = 8.2$ Hz, $J_{19',2} = 5.7$ Hz, $J_{9,9'} = 14.3$ Hz, $J_{13,10} = 6.0$ Hz, $J_{13',10} = 8.0$ Hz, $J_{13,13'} = 10.0$ Hz, $J_{10,11} = 3.4$ Hz, $J_{11,12} = J_{11,12'} = 6.9$ Hz, $J_{15,16} = 8.2$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3, -5.2$ (13-OSi(CH_3) $_2$), 17.4 (C-12), 18.5 (13-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.0 (C-12'), 21.6 (C-18), 26.1 (13-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 (C-5), 26.2 (C-6), 29.9 (C-11), 40.1 (C-19), 43.1 (C-7), 50.2 (C-4), 61.6 (C-10), 64.2 (C-2), 65.6 (C-13), 65.7 (C-9), 70.4 (C-8), 77.6 (C-3), 126.4 (C-23), 128.7 (C-), 129.0 (C-), 129.2 (C-15), 129.8 (C-16), 138.2 (C-14), 139.6 (C-20), 143.3 (C-17).

C ₃₃ H ₅₂ N ₂ O ₃ SSi (584.93):	ber.:	C: 67.76%	H: 8.96%	N: 4.79%
	gef.:	C: 67.57%	H: 8.93%	N: 4.75%

10.8.7 Darstellung des 1-Azabicyclo[3.3.0]octans **2376**

Aus 735 mg (2 mmol) Crotylsulfoximin **199** und 970 mg (2.6 mmol) Prolinal **330** erhielt man nach 10.5, allerdings mit der Zugabe des Aldehydes bei 0 °C, und 10.5.1 den rohen Bicyclus. Dieser wurde in 4 ml Methanol aufgenommen und mit K_2CO_3 (300 mg, 2.2 mmol; 1.1 Äq.) für eine Stunde gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (2 ml/mmol) und Essigester (4 ml/mmol) verteilt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Essigester erhielt man 234 mg (30%) von **2376** als farblosen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur angegebenen überein.^[108]



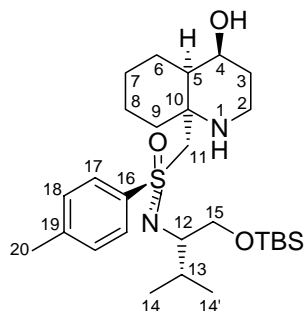
$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 0.894 (d, 10- H_3), 0.927 (d, 10'- H_3), 1.093 (d, 19- H_3), 1.626 (m, 18-H), 1.694 (m, 17-H), 1.800 (m, 8-H), 1.811 (m, 17-H'), 1.910 (m, 16-H'), 2.123 (m, 4-H), 2.384 (m, 16-H), 2.407 (s, 15- H_3), 2.810 (m, 16-H'), 2.967 (ddd, 7-H), 3.207 (ddd, 5-H), 3.347 (dd, 6-H), 3.448 (m, 10- H_2), 3.514 (dd, 6-H'), 3.644 (m, 2-H), 3.807 (lk t, 3-H), 7.310 (d, 13- H_2), 7.804 (d, 12- H_2)

$J_{2,3} = J_{3,4} = 3.6$ Hz, $J_{2,2'} = 12.1$ Hz, $J_{6,6'} = 14.4$ Hz, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, $J_{5,6'} = 2.8$ Hz, $J_{8,9} = J_{8,9'} = 6.9$ Hz, $J_{4,19} = 6.9$ Hz, $J_{13,14} = 8.2$ Hz

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): δ = 11.3 (C-19), 19.2 (C-9), 19.3 (C-9'), 21.6 (C-15), 23.9 (C-18), 27.7 (C-17), 32.2 (C-8), 48.3 (C-4), 55.1 (C-16), 61.7 (C-6), 62.3 (C-7), 64.1 (C-10), 65.1 (C-5), 69.4 (C-2), 74.1 (C-3), 129.1 (C-12), 129.9 (C-13), 136.8 (C-11), 143.7 (C-14).

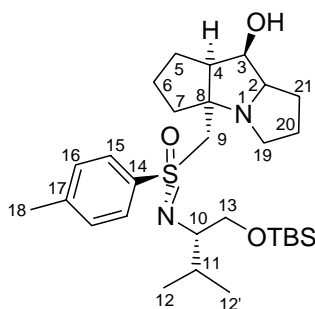
10.8.8 Darstellung des 2-Azabicyclo[4.4.0.]decans 139

Aus 900 mg (2 mmol) **127** und 530 mg (2.6 mmol) von **138** erhielt man nach 10.5, allerdings mit der Zugabe des Aldehydes bei 0 °C, und 10.5.2 725 mg (70%; Lit.: 47%) **139** als farblosen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur angegebenen überein.^[91]



10.8.9 Darstellung des 1-Azatricyclo[3.1.3.0.0]-dodecans 331

Aus 871 mg (2 mmol) **140** und 1.0 g (2.6 mmol) **330** erhielt man nach 10.5, allerdings mit der Zugabe des Aldehydes bei 0 °C, und 10.5.1 618 mg (58%) von **331** als farblosen Schaum.



$R_F = 0.15$ (PE/EE 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +35.33$ ($c = 0.994$; CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = -0.092, -0.071$ (2x s, 13-OSi(CH_3)₂), 0.821 (s, 13-OSi($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.857 (d, 10- H_3), 0.952 (d, 10'- H_3), 1.482 (m, 21-H), 1.645 (m, 5-H, 6-H), 1.686 (m, 5-H', 7-H), 1.869 (m, 20- H_2), 1.883 (m, 6-H'), 1.920 (m, 11-H), 1.957 (m, 21-H'), 2.088 (m, 7-H'), 2.401 (s, 18- H_3), 2.644 (m, 19-H), 2.768 (m, 19-H'), 2.892 (ddd, 10-H), 3.201 (lk q, 2-H), 3.318 (dd, 13-H), 3.366 (d, 9-H), 3.389 (m, 4-H), 3.457 (dd, 13-H'), 3.543 (d, 9-H'), 4.003 (lk t, 3-H), 7.290 (d, 16- H_2), 7.804 (d, 15- H_2).

$J_{2,3} = J_{3,4} = 8.0$ Hz, $J_{9,9'} = 14.3$ Hz, $J_{10,13} = 6.0$ Hz, $J_{10,13'} = 7.6$ Hz, $J_{13,13'} = 9.9$ Hz, $J_{10,11} = 3.0$ Hz, $J_{13,14} = 8.3$ Hz.

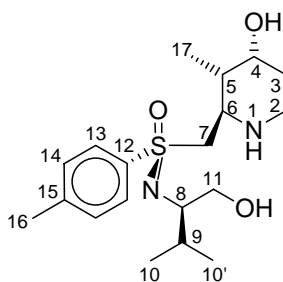
$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = -5.3, -5.2$ (13-OSi(CH $_3$) $_2$), 17.1 (C-12), 18.5 (13-OSi(C(CH $_3$) $_3$), 19.8 (C-12'), 21.5 (C-18), 25.0 (C-6), 25.8 (C-5), 27.3 (C-20), 28.7 (C-21), 30.1 (C-11), 37.8 (C-7), 44.8 (C-19), 53.8 (C-4), 61.3 (C-10), 62.7 (C-9), 65.5 (C-13), 70.2 (C-2), 72.1 (C-8), 76.2 (C-3), 129.0 (C-15), 129.7 (C-16), 139.6 (C-14), 143.0 (C-17).

C $_{29}$ H $_{50}$ N $_2$ O $_3$ SSi (534.87):	ber.:	C: 65.12%	H: 9.42%	N: 5.24%
	gef.:	C: 64.90%	H: 9.48%	N: 5.11%

10.9 Synthese neuer Azacyclen

10.9.1 Darstellung des Piperidins **348**

Aus 370 mg (1 mmol) *ent*-**123** und 264 mg (1.3 mmol; 1.3 Äq.) **138** erhielt man nach AAV 10.5 und 10.5.2 nach Reinigung durch Flashchromatographie 250 mg (0.68 mmol, 68%) des auf der Säule desilylierten Produktes **348** als farblosen Schaum.



$R_F = 0.11$ (DCM/MeOH/NH $_3$ 90:10:1)

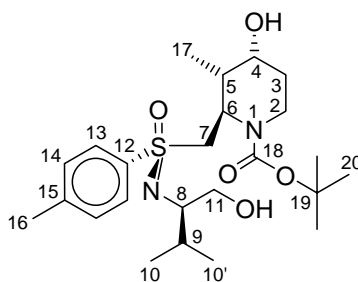
$[\alpha]_D^{20} = -94.03$ (c=1.014; DCM)

¹H-NMR (500.1 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 0.886 (d, 17-H₃, 10-H₃), 0.917 (d, 10'-H₃), 1.645 (m, 5-H), 1.696 (m, 3-H₂), 1.794 (m, 9-H), 2.396 (s, 16-H₃), 2.760 (dt, 2-H), 2.977 (m, 2-H'), 2.992 (m, 8-H), 3.079 (dd, 7-H), 3.290 (lk dt, 6-H), 3.453 (m, 11-H₂), 3.484 (dd, 7-H'), 3.839 (lk dd, 4-H), 7.302 (d, 14-H₂), 7.815 (d, 13-H₂). $J_{2,3}$ = 3.8 Hz, $J_{2,2'}$ = 12.1 Hz, $J_{7,7'}$ = 14.3 Hz, $J_{6,7}$ = 8.9 Hz, $J_{6,7'}$ = 9.6 Hz, $J_{5,6}$ = 1.8 Hz, $J_{9,10}$ = $J_{9,10'}$ = $J_{5,17}$ = 6.8 Hz, $J_{13,14}$ = 8.2 Hz.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = 14.1 (C-17), 19.0 (C-10), 19.2 (C-10'), 21.6 (C-16), 31.8 (C-9), 33.6 (C-3), 39.4 (C-5), 39.8 (C-2), 53.4 (C-6), 60.1 (C-7), 62.2 (C-8), 64.3 (C-11), 129.0 (C-13), 130.0 (C-14), 136.7 (C-12), 143.9 (C-15).

10.9.2 Darstellung des Boc-geschützten Piperidins 385

Das aus der Umsetzung von 370 mg (1 mmol) *ent*-**123** und 264 mg (1.3 mmol; 1.3 Äq.) **138** nach AAV 10.5, allerdings mit Zugabe des Aldehyds bei 0 °C, und 10.5.2 erhaltene Rohprodukt wurde in 5 ml 5% HCl in Ethanol aufgenommen. Nach einer Stunde goss man auf 20 ml/mmol ges. NaHCO₃-Lösung und extrahierte die wässrige Phase mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt nahm man in 2 ml/mmol Dioxan auf, gab 437 mg (2 mmol; 2 Äq.) Di(*tert*-Butylcarbonat) und 170 mg (1.5 mmol; 1.5 Äq.) NaHCO₃ in 4 ml/mmol Wasser hinzu. Nach 12 Stunden entfernte man den größten Teil des Dioxans im Vakuum und verteilte den Rückstand zwischen 1 ml/mmol und 2 ml/mmol Ethylacetat. Nach Trennung der Phasen extrahierte man die wässrige Phase mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Reinigung durch Flashchromatographie erhielt man 230 mg (0.49 mmol; 49%) von **385** als farblosen Schaum.



$R_F = 0.10$ (PE/EE 1:5)

$[\alpha]_D^{20} = -0.5$ ($c=0.998$; DCM)

ESI: m/z (%) 391.3 (9.5) [M -Boc+Na], 491.3 (100) [M +Na], 959.6 (8) [2^*M +Na]

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 373 K, TMS): $\delta = 0.854$ (d, 17- H_3), 0.900 (d, 10- H_3), 0.926 (d, 10'- H_3), 1.320 (s, $\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.472 (m, 3- H_2), 1.778 (m, 9- H), 2.193 (m, 5- H), 2.375 (s, 16- H_3), 2.466 (m, 2- H), 2.979 (m, 8- H), 3.237 (dd, 7- H), 3.386 (dd, 11- H), 3.433 (m, 11- H'), 3.503 (dd, 7- H'), 3.860 (m, 2- H'), 3.893 (m, 4- H), 4.554 (br s, 6- H), 7.266 (d, 14- H_2), 7.738 (d, 13- H_2).

$J_{5,17} = 7.0$, $J_{6,7} = 5.3$ Hz, $J_{6,7'} = 7.3$ Hz, $J_{7,7'} = 14.3$ Hz, $J_{9,10} = J_{9,10'} = 6.9$ Hz, $J_{8,11} = 6.7$ Hz, $J_{8,11'} = 4.3$ Hz, $J_{11,11'} = 10.7$ Hz, $J_{13,14} = 8.4$ Hz

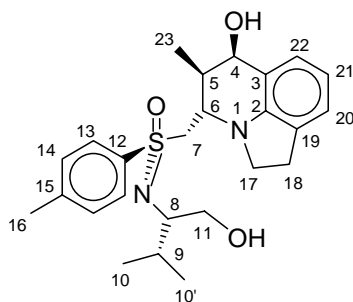
$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 373 K, TMS): $\delta = 10.8$ (C-17), 19.1 (C-10), 19.6 (C-10'), 21.5 (C-16), 28.3 (C-3), 28.6 ($\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 32.2 (C-9), 38.0 (C-5), 38.8 (C-2), 53.4 (C-6), 57.2 (C-7), 62.8 (C-8), 64.8 (C-11), 66.9 (C-4), 80.3 ($\text{NCOOC}(\text{CH}_3)_3$), 128.9 (C-13), 130.0 (C-14), 137.0 (C-12), 143.8 (C-15), 154.7 ($\text{NCOO}t\text{-Bu}$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{SSi}$ (527.83):

ber.:	C: 61.50%	H: 8.60%	N: 5.98%
gef.:	C: 61.16%	H: 8.54%	N: 5.84%

10.9.3 Darstellung des Indolintricyclus 360

742 mg (2.02 mmol) **116** und 430 mg (2.83 mmol) **357** wurden nach 10.5, allerdings mit der Zugabe des Aldehyds bei 0 °C umgesetzt. Nach 4.5 Stunden goss man auf 30 ml/mmol intensiv gerührter, mit Ether überschichteter ges. $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Lösung. Nach ca. 30 min hatten sich die Phasen getrennt. Man wusch die organische Phase mit 10 ml/mmol ges. NaCl-Lösung, extrahierte die vereinigten wässrigen Phasen mit Essigester und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, nahm man das Rohprodukt, das als gelbes Öl anfällt, in 15 ml Methanol auf und gab 304 mg (2.2 mmol, 1.1 Äq.) K_2CO_3 hinzu. Nach 1.5 Stunden war die Reaktion vollständig. Das Methanol wurde größtenteils abrotiert und der Rückstand zwischen Wasser und Ether verteilt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ether und einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung durch Flashchromatographie erhielt man 290 mg (33%) von **360** als farblosen Schaum.



$R_F = 0.23$ (PE/EE 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = 0.928$ (d, 23- H_3), 0.932 (d, 10- H_3), 0.964 (d, 10'- H_3), 1.849 (m, 9-H), 2.337 (m, 5-H), 2.408 (s, 16- H_3), 2.828 (m, 18- H_2), 2.847 (m, 17-H), 3.027 (m, 8-H), 3.306 (dd, 7-H), 3.353 (m, 17-H'), 3.433

(lk dt, 6-H), 3.488 (m, 11-H₂), 3.572 (dd, 7-H'), 4.738 (d, 4-H), 6.581 (lk t, 21-H), 6.886 (d, 20-H), 7.053 (d, 22-H), 7.314 (d, 14-H₂), 7.824 (d, 13-H₂).

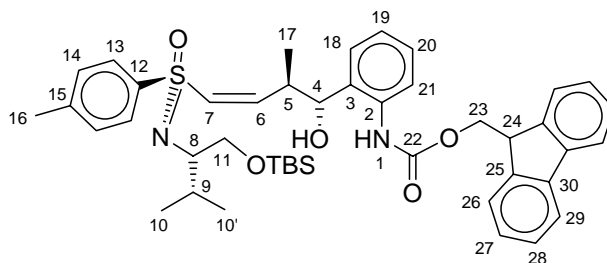
$J_{4,5} = 4.4$ Hz, $J_{7,7'} = 14.7$ Hz, $J_{6,7} = 3.7$ Hz, $J_{6,7'} = 6.0$ Hz, $J_{5,23} = 6.6$ Hz, $J_{21,22} = 7.7$ Hz, $J_{19,20} = 7.2$ Hz, $J_{13,14} = 8.2$ Hz.

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): $\delta = 13.3$ (C-23), 18.8 (C-10), 19.3 (C-10'), 21.5 (C-16), 28.8 (C-18), 31.7 (C-9), 38.1 (C-5), 52.7 (C-17), 55.2 (C-6), 58.8 (C-7), 61.9 (C-8), 64.1 (C-11), 66.2 (C-4), 117.8 (C-21), 119.3 (C-3), 123.3 (C-20), 124.2 (C-22), 127.3 (C-19), 128.9 (C-13), 129.9 (C-14), 136.6 (C-12), 143.8 (C-15), 146.6 (C-2).

10.9.4 Synthese des Tetrahydrochinolins 367

10.9.4.1 Darstellung des 4-Hydroxyvinylsulfoximins 369

250 mg (0.6 mmol) **368** und 270 mg (0.78 mmol) **362** wurden nach 10.5 umgesetzt. Nach 2.5 Stunden goss man auf 30 ml/mmol intensiv gerührter, mit Ether überschichteter ges. (NH₄)₂CO₃-Lösung. Nach ca. 30 min hatten sich die Phasen getrennt. Man wusch die organische Phase mit 10 ml/mmol ges. NaCl-Lösung, extrahierte die vereinigten wässrigen Phasen mit Ether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt nach Flashchromatographie 130 mg (29%) von **369** als farblosen Schaum.



$R_F = 0.22$ (PE/E 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -90.52$ ($c = 0.997$; CH₂Cl₂)

¹H-NMR (500.1 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = -0.101, -0.068 (2x s, 11-OSi(CH₃)₂t-Bu), 0.760 (d, 17-H₃), 0.806 (s, 11-OSiMe₂C(CH₃)₃), 0.832 (d, 10-H₃), 0.908 (d, 10'-H₃), 1.936 (m, 9-H), 2.415 (s, 16-H₃), 2.947 (ddd, 8-H), 3.393 (dd, 11-H), 3.485 (dd, 11-H'), 4.253 (m, 5-H), 4.345 (t, 24-H), 4.495 (m, 23-H₂), 4.531 (m, 4-H), 6.098 (lk t, 6-H), 6.487 (d, 7-H), 7.240 (m, 18-H), 7.300 (d, 14-H₂), 7.866 (d, 13-H₂), 7.00 – 8.3 (m, 19-H, 20-H, 21-H, 26-H₂, 27-H₂, 28-H₂, 29-H₂, 8.348 (br s, 1-H)

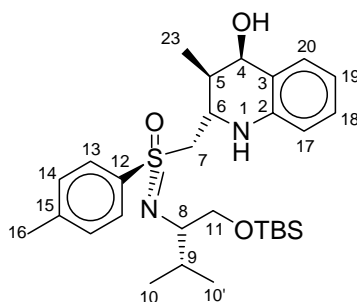
$J_{4,5} = 4.4$ Hz, $J_{7,7'} = 14.7$ Hz, $J_{6,7} = 3.7$ Hz, $J_{6,7'} = 6.0$ Hz, $J_{5,23} = 6.6$ Hz, $J_{21,22} = 7.7$ Hz, $J_{19,20} = 7.2$ Hz, $J_{13,14} = 8.2$ Hz

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): δ = -5.4, -5.3 (11-OSi(CH₃)₂t-Bu), 17.2 (C-10), 17.3 (C-17), 18.3 (11-OSiMe₂C(CH₃)₃), 20.0 (C-10'), 21.6 (C-16), 26.1 (11-OSiMe₂C(CH₃)₃), 30.1 (C-9), 37.2 (C-5), 47.3 (C-24), 61.9 (C-8), 65.6 (C-11), 67.3 (C-23), 76.1 (C-4), 122.0 – 135.0 (C-19-21; C-26-30), 127.7 (C-18), 129.0 (C-13), 129.9 (C-14), 133.6 (C-7), 137.9 (C-12), 143.7 (C-15), 146.4 (C-6), 154.3 (C-22)

C ₄₄ H ₅₆ N ₂ O ₅ SSi (753.08):	ber.:	C: 70.18%	H: 7.50%	N: 3.72%
	gef.:	C: 69.88%	H: 7.46%	N: 3.54%

10.9.4.2 Cyclisierung zum Tetrahydrochinolin 367

Man nahm 95 mg (0.126 mmol) in 2 ml Toluol auf und gab bei 0 °C 125 μ l (1.3 mmol; 10 Äq.) Piperidin zu. Nach 15 Minuten erwärmte man auf Raumtemperatur und nach weiteren 10 Stunden gab man die Reaktionsmischung auf 5 ml ges. NH₄Cl-Lösung. Nach Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase noch dreimal mit Essigester, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Flashchromatographie erhielt man 27 mg (0.05 mmol; 40%) von **367** als farblosen Schaum.



$R_F = 0.24$ (PE/E 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = +144.92$ ($c = 0.935$; CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = -0.070$, -0.039 (2x s, $11\text{-OSi}(\text{CH}_3)_2$), 0.828 (s, $11\text{-OSi}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.932 (d, 17-H_3), 0.955 (d, 10-H_3), 1.010 (d, $10'\text{-H}_3$), 1.683 (ddq, 5-H), 2.013 (m, 9-H), 2.439 (s, 16-H_3), 3.120 (lk dt, 8-H), 3.194 (dd, 7-H), 3.238 (dd, $7\text{-H}'$), 3.522 (dd, 11-H), 3.571 (m, 6-H), 3.603 (dd, $11\text{-H}'$), 4.456 (d, 4-H), 6.599 (lk dd, 21-H), 6.663 (dt, 19-H), 7.146 (m, 18-H , 20-H), 7.316 (d, 14-H_2), 7.876 (d, 13-H_2).

$J_{4,5} = 2.9$ Hz, $J_{5,17} = 6.9$ Hz, $J_{6,7} = 10.0$ Hz, $J_{6,7'} = 2.6$ Hz, $J_{7,7'} = 13.7$ Hz, $J_{8,11} = 6.5$ Hz, $J_{8,11'} = 6.7$ Hz, $J_{11,11'} = 10.0$ Hz, $J_{8,9} = 3.2$ Hz, $J_{9,10} = J_{9,10'} = 6.9$ Hz, $J_{13,14} = 8.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 300 K, TMS): $\delta = -5.2$, -5.1 ($11\text{-OSi}(\text{CH}_3)_2$), 13.5 (C-17), 17.4 (C-10), 18.5 ($13\text{-OSi}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 19.6 (C-10'), 21.7 (C-16), 30.6 (C-9), 36.9 (C-5), 48.3 (C-6), 61.2 (C-8), 61.4 (C-7), 65.6 (C-11), 70.2 (C-4), 114.6 (C-21), 116.7 (C-19), 122.0 (C-3), 129.6 (C-13), 129.7 (C-18, C-20), 130.0 (C-14), 136.8 (C-12), 143.6 (C-2), 144.0 (C-15).

10.9.4.3 One-pot-Synthese zum Tetrahydrochinolin 367

Die Umsetzung von 500 mg (1.2 mmol) **368** mit 536 mg (1.56 mmol) **362** nach 10.5 und 10.5.1 lieferte nach chromatographischer Reinigung 170 mg (0.32 mmol; 27%) des Tetrahydrochinolins **367** als farblosen Feststoff.

11 Anhang

11.1 Röntgenstrukturanalysen

11.1.1 175: Sts026

Summenformel	C ₁₉ H ₂₄ NO ₂ S ₂ Br
Molgewicht	442.42 g mol ⁻¹
Kristallgröße	0.2 x 0.5 x 0.6 mm ³ farbloser Block
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	a = 8.0862(10) Å α = 90.00 deg b = 12.7672(10) Å β = 90.00 deg c = 9.7110(11) Å γ = 90.00 deg
Temperatur	293(2) K
Dichte	1.444 g cm ⁻³

_diffn_ambient_temperature	293(2)
_diffn_radiation_wavelength	154178
_diffn_radiation_type	CuK\alpha
_diffn_source	rotating anode
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	CAD4 Enraf Nonius
_diffn_measurement_device	\k-geometry diffractometer
_diffn_measurement_method	\q/2\w
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	3
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	60
_diffn_standards_decay_%	10
_diffn_reflns_number	4576
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0638
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0367
_diffn_reflns_limit_h_min	-8
_diffn_reflns_limit_h_max	10
_diffn_reflns_limit_k_min	-15
_diffn_reflns_limit_k_max	15
_diffn_reflns_limit_l_min	-24
_diffn_reflns_limit_l_max	24
_diffn_reflns_theta_min	41365
_diffn_reflns_theta_max	73.94
_reflns_number_total	4007
_reflns_number_observed	3731
_reflns_observed_criterion	>2sigma(I)

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\text{sigma}(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for

refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R- factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	calc w=1/[s^2(Fo^2)+(0.0777P)^2+1.0298P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	direct
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	refU
_refine_ls_extinction_method	none
_refine_ls_extinction_coef	?
_refine_ls_abs_structure_details	Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881
_refine_ls_abs_structure_Flack	0.01(3)
_refine_ls_number_reflns	4007
_refine_ls_number_parameters	240
_refine_ls_number_restraints	0
_refine_ls_R_factor_all	0.0598
_refine_ls_R_factor_obs	0.0558
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1463
_refine_ls_wR_factor_obs	0.1434
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.142
_refine_ls_restrained_S_all	1.142
_refine_ls_shift/su_max	0.000
_refine_ls_shift/su_mean	0.000

11.1.1.1 Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.4551(7)	0.1895(5)	0.4512(3)	0.068(2)
C2	0.5291(9)	0.0959(5)	0.4352(3)	0.078(2)
C3	0.5677(8)	0.0687(4)	0.3693(3)	0.067(2)
C4	0.5243(6)	0.1346(4)	0.3168(2)	0.056(1)
C5	0.4454(6)	0.2268(5)	0.3310(3)	0.067(2)
C6	0.4119(7)	0.2538(5)	0.3980(3)	0.072(2)
S7	0.5768(2)	0.09046(9)	0.23367(6)	0.0628(4)
N8	0.6489(5)	0.1977(3)	0.1946(2)	0.050(1)
S9	0.5280(2)	0.25776(9)	0.13850(6)	0.0568(3)
O10	0.3696(5)	0.2654(4)	0.1686(2)	0.083(2)
O11	0.6131(6)	0.3506(3)	0.1183(2)	0.075(1)
C12	0.5077(6)	0.1761(4)	0.0675(2)	0.053(1)
C13	0.3991(7)	0.0933(5)	0.0676(3)	0.071(2)
C14	0.3841(8)	0.0315(5)	0.0109(3)	0.076(2)
C15	0.4748(7)	0.0507(5)	-0.0469(3)	0.066(2)
C16	0.5826(8)	0.1340(5)	-0.0470(3)	0.071(2)
C17	0.6009(7)	0.1973(4)	0.0091(2)	0.060(1)
C18	0.418(1)	0.2212(7)	0.5233(3)	0.098(3)
C19	0.8276(5)	0.2267(4)	0.1998(2)	0.051(1)

C20	0.8619(6)	0.2805(4)	0.2680(2)	0.058(1)
C21	1.0452(7)	0.2994(6)	0.2795(3)	0.083(2)
C22	0.7662(8)	0.3831(4)	0.2753(3)	0.070(2)
C23	0.9417(7)	0.1324(4)	0.1902(3)	0.066(2)
BR24	0.90615(9)	0.06316(5)	0.10401(3)	0.0825(2)
C25	0.453(1)	-0.0167(5)	-0.1089(3)	0.088(2)

11.1.1.2 Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [deg]

Bindungslängen [Å]

C(1)-C(2)	1.373(9)	C(5)-C(4)-C(3)	119.4(5)
C(1)-C(6)	1.377(8)	C(5)-C(4)-S(7)	124.8(4)
C(1)-C(18)	1.508(8)	C(3)-C(4)-S(7)	115.8(4)
C(2)-C(3)	1.379(8)	C(4)-C(5)-C(6)	119.8(5)
C(3)-C(4)	1.380(7)	C(1)-C(6)-C(5)	121.7(6)
C(4)-C(5)	1.367(8)	N(8)-S(7)-C(4)	104.3(2)
C(4)-S(7)	1.785(5)	C(19)-N(8)-S(9)	120.0(3)
C(5)-C(6)	1.393(8)	C(19)-N(8)-S(7)	120.5(3)
S(7)-N(8)	1.676(4)	S(9)-N(8)-S(7)	118.5(2)
N(8)-C(19)	1.495(6)	O(10)-S(9)-O(11)	119.7(3)
N(8)-S(9)	1.663(4)	O(10)-S(9)-N(8)	106.6(2)
S(9)-O(10)	1.415(4)	O(11)-S(9)-N(8)	106.6(2)
S(9)-O(11)	1.427(4)	O(10)-S(9)-C(12)	106.9(2)
S(9)-C(12)	1.752(5)	O(11)-S(9)-C(12)	108.5(2)
C(12)-C(13)	1.375(7)	N(8)-S(9)-C(12)	108.1(2)
C(12)-C(17)	1.402(6)	C(13)-C(12)-C(17)	119.5(5)
C(13)-C(14)	1.372(8)	C(13)-C(12)-S(9)	121.1(4)
C(14)-C(15)	1.377(8)	C(17)-C(12)-S(9)	119.4(4)
C(15)-C(16)	1.375(8)	C(14)-C(13)-C(12)	119.9(5)
C(15)-C(25)	1.506(8)	C(13)-C(14)-C(15)	121.6(5)
C(16)-C(17)	1.377(8)	C(16)-C(15)-C(14)	118.4(5)
C(19)-C(23)	1.529(6)	C(16)-C(15)-C(25)	121.0(5)
C(19)-C(20)	1.534(6)	C(14)-C(15)-C(25)	120.6(6)
C(20)-C(21)	1.519(8)	C(15)-C(16)-C(17)	121.4(5)
C(20)-C(22)	1.529(8)	C(16)-C(17)-C(12)	119.2(5)
C(23)-Br(24)	1.936(5)	N(8)-C(19)-C(23)	112.3(4)
		N(8)-C(19)-C(20)	110.3(4)
		C(23)-C(19)-C(20)	110.6(4)
		C(21)-C(20)-C(22)	110.1(5)
		C(21)-C(20)-C(19)	112.3(4)
		C(22)-C(20)-C(19)	112.1(4)
		C(19)-C(23)-Br(24)	112.3(3)

Bindungswinkel [deg]

C(2)-C(1)-C(6)	117.0(5)
C(2)-C(1)-C(18)	122.5(6)
C(6)-C(1)-C(18)	120.5(6)
C(1)-C(2)-C(3)	122.3(5)
C(2)-C(3)-C(4)	119.6(5)

11.1.1.3 Anisotrope Auslenkungsparameter (Å²)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
C1	0.064(3)	0.086(4)	0.055(3)	-0.019(3)	-0.001(2)	0.002(2)
C2	0.100(4)	0.076(3)	0.059(3)	-0.004(3)	-0.006(3)	0.018(3)
C3	0.083(4)	0.054(2)	0.066(3)	-0.010(3)	0.003(3)	0.012(2)
C4	0.051(2)	0.061(2)	0.055(2)	-0.012(2)	0.000(2)	0.008(2)
C5	0.057(3)	0.078(3)	0.064(3)	0.004(2)	-0.001(2)	0.012(3)
C6	0.062(3)	0.080(3)	0.074(3)	0.002(3)	0.003(3)	-0.001(3)
S7	0.0752(8)	0.0530(6)	0.0603(6)	-0.0098(6)	0.0012(6)	0.0032(5)

N8	0.048(2)	0.052(2)	0.049(2)	0.002(2)	0.001(1)	0.004(1)
S9	0.0527(6)	0.0639(6)	0.0537(6)	0.0123(5)	-0.0056(4)	0.0040(5)
O10	0.059(2)	0.126(3)	0.066(2)	0.030(2)	-0.006(2)	-0.007(2)
O11	0.101(3)	0.052(2)	0.073(2)	0.011(2)	-0.011(2)	0.010(2)
C12	0.044(2)	0.067(3)	0.047(2)	0.001(2)	-0.003(2)	0.011(2)
C13	0.062(3)	0.097(4)	0.054(2)	-0.019(3)	0.000(2)	0.013(2)
C14	0.078(4)	0.086(4)	0.065(3)	-0.026(3)	-0.005(3)	0.002(3)
C15	0.072(3)	0.071(3)	0.054(2)	0.006(3)	-0.012(2)	0.008(2)
C16	0.076(4)	0.089(4)	0.047(2)	0.003(3)	0.004(2)	0.011(2)
C17	0.058(3)	0.066(3)	0.056(2)	-0.012(2)	0.000(2)	0.016(2)
C18	0.115(6)	0.119(6)	0.062(3)	-0.015(5)	0.003(4)	-0.009(3)
C19	0.046(2)	0.054(2)	0.052(2)	0.003(2)	0.001(2)	0.000(2)
C20	0.052(3)	0.072(3)	0.052(2)	-0.002(2)	0.004(2)	-0.008(2)
C21	0.058(3)	0.118(5)	0.072(3)	-0.003(3)	-0.006(3)	-0.024(3)
C22	0.075(4)	0.066(3)	0.068(3)	-0.002(3)	0.006(3)	-0.019(2)
C23	0.064(3)	0.072(3)	0.060(3)	0.026(3)	-0.007(2)	-0.009(2)
Br24	0.0990(5)	0.0817(4)	0.0668(3)	0.0321(3)	-0.0038(3)	-0.0182(3)
C25	0.121(6)	0.078(3)	0.066(3)	0.007(4)	-0.017(4)	-0.009(3)

11.1.1.4 Torsionswinkel [deg]

C6-C1-C2-C3	3.5(10)	O10-S9-C12-C17	144.0(4)
C18-C1-C2-C3	-177.7(6)	O11-S9-C12-C17	13.6(5)
C1-C2-C3-C4	-3.1(10)	N8-S9-C12-C17	-101.5(4)
C2-C3-C4-C5	0.8(8)	C17-C12-C13-C14	0.7(8)
C2-C3-C4-S7	-178.9(5)	S9-C12-C13-C14	179.1(5)
C3-C4-C5-C6	0.9(8)	C12-C13-C14-C15	-0.5(10)
S7-C4-C5-C6	-179.4(4)	C13-C14-C15-C16	0.0(9)
C2-C1-C6-C5	-1.7(9)	C13-C14-C15-C25	-178.6(6)
C18-C1-C6-C5	179.5(6)	C14-C15-C16-C17	0.2(8)
C4-C5-C6-C1	-0.5(8)	C25-C15-C16-C17	178.8(6)
C5-C4-S7-N8	42.4(5)	C15-C16-C17-C12	0.0(8)
C3-C4-S7-N8	-137.9(4)	C13-C12-C17-C16	-0.5(8)
C4-S7-N8-C19	87.4(4)	S9-C12-C17-C16	-178.9(4)
C4-S7-N8-S9	-104.0(3)	S9-N8-C19-C23	-123.8(4)
C19-N8-S9-O10	-145.7(4)	S7-N8-C19-C23	44.6(5)
S7-N8-S9-O10	45.7(3)	S9-N8-C19-C20	112.3(4)
C19-N8-S9-O11	-16.8(4)	S7-N8-C19-C20	-79.3(4)
S7-N8-S9-O11	174.6(3)	N8-C19-C20-C21	172.9(5)
C19-N8-S9-C12	99.6(4)	C23-C19-C20-C21	48.1(6)
S7-N8-S9-C12	-69.0(3)	N8-C19-C20-C22	-62.6(5)
O10-S9-C12-C13	-34.4(5)	C23-C19-C20-C22	172.6(4)
O11-S9-C12-C13	-164.8(4)	N8-C19-C23-Br24	57.4(5)
N8-S9-C12-C13	80.1(4)	C20-C19-C23-Br24	-178.9(3)

11.1.2 Sts262

Summenformel $C_{31}H_{56}N_2O_4SSi$

Molgewicht	580.93 g mol ⁻¹
Kristallgröße	0.76 x 0.38 x 0.16 mm ³ , farblose Prismen
Raumgruppe	C2 (monoklinisch)
Gitterkonstanten	a = 24.905 Å α = 90.00 deg b = 10.060 Å β = 131.71 deg c = 17.966 Å γ = 90.00 deg
Temperatur	293(2) K
Dichte	1.085 g cm ⁻³

_diffn_ambient_temperature	293(2)
_diffn_radiation_wavelength	0.71073
_diffn_radiation_type	MoK α
_diffn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	Oxford Diffraction Xcalibur TM with Sapphire CCD Detector
_diffn_measurement_method	\w
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	?
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	?
_diffn_standards_decay_%	0
_diffn_reflns_number	13831
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0575
_diffn_reflns_av_sigma/netI	0.0785
_diffn_reflns_limit_h_min	-34
_diffn_reflns_limit_h_max	34
_diffn_reflns_limit_k_min	-14
_diffn_reflns_limit_k_max	8
_diffn_reflns_limit_l_min	-24
_diffn_reflns_limit_l_max	24
_diffn_reflns_theta_min	4.33
_diffn_reflns_theta_max	30.24
_reflns_number_total	5977
_reflns_number_gt	3838
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F, and R- factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	calc w=1/[\s^2(Fo^2)+(0.0842P)^2+0.0000P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	mixed
_refine_ls_extinction_method	none
_refine_ls_extinction_coef	?

_refine_ls_abs_structure_details	Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack	0.01(9)
_refine_ls_number_reflns	5977
_refine_ls_number_parameters	355
_refine_ls_number_restraints	1
_refine_ls_R_factor_all	0.0913
_refine_ls_R_factor_gt	0.0585
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1490
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1334
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	0.939
_refine_ls_restrained_S_all	0.938
_refine_ls_shift/su_max	0.011
_refine_ls_shift/su_mean	0.001

11.1.2.1 Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum U_{ij} a_i \cdot a_j \cdot a_k$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	-0.28889(16)	-0.3586(3)	-0.1798(2)	0.0358(7)
H1A	-0.2716	-0.4395	-0.1405	0.043
H1B	-0.2647	-0.3508	-0.2051	0.043
C2	-0.26546(17)	-0.2414(3)	-0.1098(2)	0.0370(7)
C3	-0.30159(18)	-0.1360(4)	-0.0323(2)	0.0393(7)
H3	-0.2562	-0.0928	0.0231	0.047
C4	-0.33644(18)	-0.0586(4)	-0.1266(2)	0.0411(8)
H4	-0.3861	-0.0905	-0.1768	0.049
C5	-0.29591(18)	-0.1033(3)	-0.1600(2)	0.0386(7)
H5	-0.3293	-0.1118	-0.2327	0.046
C6	-0.2317(2)	-0.0193(4)	-0.1226(3)	0.0559(10)
H6A	-0.2363	0.0105	-0.1779	0.067
H6B	-0.2282	0.0582	-0.0874	0.067
C7	-0.1707(3)	-0.0997(8)	-0.0582(8)	0.218(6)
H7A	-0.1478	-0.1083	-0.0853	0.262
H7B	-0.1371	-0.0545	0.0054	0.262
C8	-0.18270(18)	-0.2262(4)	-0.0411(3)	0.0467(9)
H8A	-0.1596	-0.2363	0.0283	0.056
H8B	-0.1636	-0.2929	-0.0571	0.056
C9	-0.38772(16)	-0.5369(3)	-0.3321(2)	0.0361(7)
C10	-0.4028(2)	-0.5444(4)	-0.4211(2)	0.0473(9)
H10	-0.4084	-0.4674	-0.4543	0.057
C11	-0.4096(2)	-0.6672(4)	-0.4601(3)	0.0560(10)
H11	-0.4201	-0.6720	-0.5203	0.067
C12	-0.4013(2)	-0.7819(4)	-0.4134(3)	0.0528(9)
C13	-0.3843(2)	-0.7730(4)	-0.3226(3)	0.0481(9)
H13	-0.3772	-0.8501	-0.2885	0.058
C14	-0.37781(17)	-0.6508(4)	-0.2826(2)	0.0407(8)
H14	-0.3667	-0.6458	-0.2220	0.049
C15	-0.4072(3)	-0.9162(5)	-0.4542(4)	0.0812(14)
H15A	-0.4543	-0.9268	-0.5187	0.097

H15B	-0.3992	-0.9837	-0.4100	0.097
H15C	-0.3717	-0.9242	-0.4601	0.097
C16	-0.49337(17)	-0.4279(4)	-0.3057(2)	0.0411(8)
H16	-0.5058	-0.4675	-0.3653	0.049
C17	-0.49562(19)	-0.5359(4)	-0.2502(3)	0.0505(9)
H17A	-0.4643	-0.6083	-0.2362	0.061
H17B	-0.4785	-0.5016	-0.1872	0.061
C18	-0.5543(4)	-0.8641(7)	-0.2735(6)	0.124(2)
H18A	-0.5027	-0.8601	-0.2266	0.148
H18B	-0.5717	-0.8818	-0.3389	0.148
H18C	-0.5695	-0.9337	-0.2546	0.148
C19	-0.5558(3)	-0.6760(8)	-0.1474(3)	0.104(2)
H19A	-0.5702	-0.7483	-0.1291	0.125
H19B	-0.5748	-0.5942	-0.1455	0.125
H19C	-0.5043	-0.6711	-0.1013	0.125
C20	-0.6910(2)	-0.7029(6)	-0.3708(3)	0.0725(13)
C21	-0.7175(3)	-0.7124(10)	-0.4751(4)	0.129(3)
H21A	-0.7692	-0.7116	-0.5232	0.155
H21B	-0.7005	-0.7935	-0.4813	0.155
H21C	-0.6998	-0.6380	-0.4867	0.155
C22	-0.7181(4)	-0.5685(9)	-0.3664(6)	0.139(3)
H22A	-0.6997	-0.4982	-0.3801	0.167
H22B	-0.7018	-0.5562	-0.3011	0.167
H22C	-0.7697	-0.5671	-0.4151	0.167
C23	-0.7229(4)	-0.8136(9)	-0.3528(5)	0.141(3)
H23A	-0.7744	-0.8076	-0.4013	0.169
H23B	-0.7062	-0.8047	-0.2871	0.169
H23C	-0.7082	-0.8982	-0.3587	0.169
C24	-0.54823(19)	-0.3171(4)	-0.3399(3)	0.0475(9)
H24	-0.5959	-0.3585	-0.3851	0.057
C25	-0.5483(2)	-0.2090(5)	-0.3994(3)	0.0608(10)
H25A	-0.5014	-0.1694	-0.3590	0.073
H25B	-0.5831	-0.1422	-0.4187	0.073
H25C	-0.5605	-0.2474	-0.4579	0.073
C26	-0.5396(3)	-0.2565(5)	-0.2557(4)	0.0713(13)
H26A	-0.5452	-0.3242	-0.2236	0.086
H26B	-0.5756	-0.1892	-0.2817	0.086
H26C	-0.4927	-0.2174	-0.2082	0.086
C27	-0.35011(18)	-0.1424(4)	-0.0080(2)	0.0461(9)
H27A	-0.3773	-0.0604	-0.0289	0.055
H27B	-0.3840	-0.2150	-0.0447	0.055
C28	-0.34987(18)	-0.1661(4)	0.1262(3)	0.0461(8)
C29	-0.2929(2)	-0.1837(7)	0.2367(3)	0.0789(15)
H29A	-0.3150	-0.1913	0.2644	0.095
H29B	-0.2613	-0.1083	0.2653	0.095
H29C	-0.2659	-0.2629	0.2512	0.095
C30	-0.4001(2)	-0.2837(5)	0.0797(4)	0.0720(13)
H30A	-0.3733	-0.3631	0.0940	0.086
H30B	-0.4362	-0.2713	0.0088	0.086

H30C	-0.4227	-0.2915	0.1066	0.086
C31	-0.3914(3)	-0.0377(5)	0.0992(4)	0.0780(14)
H31A	-0.4278	-0.0300	0.0280	0.094
H31B	-0.3591	0.0364	0.1256	0.094
H31C	-0.4136	-0.0385	0.1269	0.094
N1	-0.41803(13)	-0.3818(3)	-0.24025(17)	0.0362(6)
N2	-0.28591(15)	-0.2666(3)	-0.05012(19)	0.0405(7)
H2N	-0.2881	-0.3423	-0.0301	0.049
O1	-0.40408(14)	-0.2843(2)	-0.35968(17)	0.0473(6)
O2	-0.33965(15)	0.0800(3)	-0.1183(2)	0.0523(7)
H2O	-0.295(2)	0.109(5)	-0.070(3)	0.063
O3	-0.56617(14)	-0.5829(3)	-0.3072(2)	0.0633(8)
O4	-0.30952(12)	-0.1612(3)	0.09423(15)	0.0461(6)
S1	-0.38277(4)	-0.37857(8)	-0.28392(5)	0.03548(19)
Si1	-0.59065(6)	-0.70346(12)	-0.27419(9)	0.0582(3)

11.1.2.2 Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [deg]

Bindungslängen [Å]

C1-C2	1.529(4)	C10-H10	0.9300
C1-S1	1.785(3)	C11-C12	1.359(6)
C1-H1A	0.9700	C11-H11	0.9300
C1-H1B	0.9700	C12-C13	1.389(5)
C2-N2	1.483(4)	C12-C15	1.497(6)
C2-C5	1.552(5)	C13-C14	1.377(5)
C2-C8	1.552(5)	C13-H13	0.9300
C3-N2	1.465(4)	C14-H14	0.9300
C3-C4	1.508(5)	C15-H15A	0.9600
C3-C27	1.536(4)	C15-H15B	0.9600
C3-H3	0.9800	C15-H15C	0.9600
C4-O2	1.410(5)	C16-N1	1.477(4)
C4-C5	1.545(5)	C16-C17	1.501(5)
C4-H4	0.9800	C16-C24	1.540(5)
C5-C6	1.514(5)	C16-H16	0.9800
C5-H5	0.9800	C17-O3	1.402(4)
C6-C7	1.401(7)	C17-H17A	0.9700
C6-H6A	0.9700	C17-H17B	0.9700
C6-H6B	0.9700	C18-Si1	1.848(6)
C7-C8	1.387(7)	C18-H18A	0.9600
C7-H7A	0.9700	C18-H18B	0.9600
C7-H7B	0.9700	C18-H18C	0.9600
C8-H8A	0.9700	C19-Si1	1.841(5)
C8-H8B	0.9700	C19-H19A	0.9600
C9-C14	1.369(5)	C19-H19B	0.9600
C9-C10	1.379(4)	C19-H19C	0.9600
C9-S1	1.778(3)	C20-C21	1.519(7)
C10-C11	1.374(6)	C20-C23	1.523(8)

C20-C22	1.537(10)	N2-C2-C1	109.6(3)
C20-Si1	1.867(4)	N2-C2-C5	107.6(3)
C21-H21A	0.9600	C1-C2-C5	116.2(2)
C21-H21B	0.9600	N2-C2-C8	110.8(3)
C21-H21C	0.9600	C1-C2-C8	107.9(3)
C22-H22A	0.9600	C5-C2-C8	104.5(3)
C22-H22B	0.9600	N2-C3-C4	104.8(2)
C22-H22C	0.9600	N2-C3-C27	113.5(3)
C23-H23A	0.9600	C4-C3-C27	111.6(3)
C23-H23B	0.9600	N2-C3-H3	108.9
C23-H23C	0.9600	C4-C3-H3	108.9
C24-C26	1.508(5)	C27-C3-H3	108.9
C24-C25	1.524(5)	O2-C4-C3	115.0(3)
C24-H24	0.9800	O2-C4-C5	115.2(3)
C25-H25A	0.9600	C3-C4-C5	104.4(3)
C25-H25B	0.9600	O2-C4-H4	107.2
C25-H25C	0.9600	C3-C4-H4	107.2
C26-H26A	0.9600	C5-C4-H4	107.2
C26-H26B	0.9600	C6-C5-C4	115.8(3)
C26-H26C	0.9600	C6-C5-C2	106.2(3)
C27-O4	1.400(4)	C4-C5-C2	103.2(3)
C27-H27A	0.9700	C6-C5-H5	110.5
C27-H27B	0.9700	C4-C5-H5	110.5
C28-O4	1.453(4)	C2-C5-H5	110.5
C28-C29	1.495(5)	C7-C6-C5	106.8(4)
C28-C30	1.507(6)	C7-C6-H6A	110.4
C28-C31	1.518(6)	C5-C6-H6A	110.4
C29-H29A	0.9600	C7-C6-H6B	110.4
C29-H29B	0.9600	C5-C6-H6B	110.4
C29-H29C	0.9600	H6A-C6-H6B	108.6
C30-H30A	0.9600	C8-C7-C6	116.0(4)
C30-H30B	0.9600	C8-C7-H7A	108.3
C30-H30C	0.9600	C6-C7-H7A	108.3
C31-H31A	0.9600	C8-C7-H7B	108.3
C31-H31B	0.9600	C6-C7-H7B	108.3
C31-H31C	0.9600	H7A-C7-H7B	107.4
N1-S1	1.518(2)	C7-C8-C2	106.3(3)
N2-H2N	0.8600	C7-C8-H8A	110.5
O1-S1	1.440(2)	C2-C8-H8A	110.5
O2-H2O	0.88(4)	C7-C8-H8B	110.5
O3-Si1	1.636(3)	C2-C8-H8B	110.5
		H8A-C8-H8B	108.7

Bindungswinkel [deg]

C2-C1-S1	117.8(2)	C14-C9-C10	120.0(3)
C2-C1-H1A	107.9	C14-C9-S1	120.6(2)
S1-C1-H1A	107.9	C10-C9-S1	119.4(3)
C2-C1-H1B	107.9	C11-C10-C9	119.1(4)
S1-C1-H1B	107.9	C11-C10-H10	120.5
H1A-C1-H1B	107.2	C9-C10-H10	120.5
		C12-C11-C10	122.2(3)

C12-C11-H11	118.9	H21A-C21-H21B	109.5
C10-C11-H11	118.9	C20-C21-H21C	109.5
C11-C12-C13	118.2(4)	H21A-C21-H21C	109.5
C11-C12-C15	122.6(4)	H21B-C21-H21C	109.5
C13-C12-C15	119.2(4)	C20-C22-H22A	109.5
C14-C13-C12	120.5(4)	C20-C22-H22B	109.5
C14-C13-H13	119.7	H22A-C22-H22B	109.5
C12-C13-H13	119.7	C20-C22-H22C	109.5
C9-C14-C13	120.0(3)	H22A-C22-H22C	109.5
C9-C14-H14	120.0	H22B-C22-H22C	109.5
C13-C14-H14	120.0	C20-C23-H23A	109.5
C12-C15-H15A	109.5	C20-C23-H23B	109.5
C12-C15-H15B	109.5	H23A-C23-H23B	109.5
H15A-C15-H15B	109.5	C20-C23-H23C	109.5
C12-C15-H15C	109.5	H23A-C23-H23C	109.5
H15A-C15-H15C	109.5	H23B-C23-H23C	109.5
H15B-C15-H15C	109.5	C26-C24-C25	110.4(4)
N1-C16-C17	106.7(3)	C26-C24-C16	113.4(3)
N1-C16-C24	114.2(3)	C25-C24-C16	112.5(3)
C17-C16-C24	111.9(3)	C26-C24-H24	106.7
N1-C16-H16	107.9	C25-C24-H24	106.7
C17-C16-H16	107.9	C16-C24-H24	106.7
C24-C16-H16	107.9	C24-C25-H25A	109.5
O3-C17-C16	109.9(3)	C24-C25-H25B	109.5
O3-C17-H17A	109.7	H25A-C25-H25B	109.5
C16-C17-H17A	109.7	C24-C25-H25C	109.5
O3-C17-H17B	109.7	H25A-C25-H25C	109.5
C16-C17-H17B	109.7	H25B-C25-H25C	109.5
H17A-C17-H17B	108.2	C24-C26-H26A	109.5
Si1-C18-H18A	109.5	C24-C26-H26B	109.5
Si1-C18-H18B	109.5	H26A-C26-H26B	109.5
H18A-C18-H18B	109.5	C24-C26-H26C	109.5
Si1-C18-H18C	109.5	H26A-C26-H26C	109.5
H18A-C18-H18C	109.5	H26B-C26-H26C	109.5
H18B-C18-H18C	109.5	O4-C27-C3	111.1(3)
Si1-C19-H19A	109.5	O4-C27-H27A	109.4
Si1-C19-H19B	109.5	C3-C27-H27A	109.4
H19A-C19-H19B	109.5	O4-C27-H27B	109.4
Si1-C19-H19C	109.5	C3-C27-H27B	109.4
H19A-C19-H19C	109.5	H27A-C27-H27B	108.0
H19B-C19-H19C	109.5	O4-C28-C29	103.5(3)
C21-C20-C23	110.8(6)	O4-C28-C30	110.1(3)
C21-C20-C22	105.9(6)	C29-C28-C30	110.3(4)
C23-C20-C22	108.8(5)	O4-C28-C31	110.4(3)
C21-C20-Si1	111.2(3)	C29-C28-C31	111.6(4)
C23-C20-Si1	111.4(4)	C30-C28-C31	110.7(3)
C22-C20-Si1	108.5(4)	C28-C29-H29A	109.5
C20-C21-H21A	109.5	C28-C29-H29B	109.5
C20-C21-H21B	109.5	H29A-C29-H29B	109.5

C28-C29-H29C	109.5	C3-N2-H2N	127.0
H29A-C29-H29C	109.5	C2-N2-H2N	127.0
H29B-C29-H29C	109.5	C4-O2-H2O	108(3)
C28-C30-H30A	109.5	C17-O3-Si1	125.0(2)
C28-C30-H30B	109.5	C27-O4-C28	115.9(2)
H30A-C30-H30B	109.5	O1-S1-N1	121.79(16)
C28-C30-H30C	109.5	O1-S1-C9	105.51(15)
H30A-C30-H30C	109.5	N1-S1-C9	110.85(16)
H30B-C30-H30C	109.5	O1-S1-C1	108.58(15)
C28-C31-H31A	109.5	N1-S1-C1	105.40(13)
C28-C31-H31B	109.5	C9-S1-C1	103.24(15)
H31A-C31-H31B	109.5	O3-Si1-C19	110.8(3)
C28-C31-H31C	109.5	O3-Si1-C18	110.6(3)
H31A-C31-H31C	109.5	C19-Si1-C18	107.3(4)
H31B-C31-H31C	109.5	O3-Si1-C20	104.59(19)
C16-N1-S1	117.4(2)	C19-Si1-C20	112.8(2)
C3-N2-C2	105.9(3)	C18-Si1-C20	110.8(3)

11.1.2.3 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C1	0.0391(16)	0.0356(19)	0.0356(15)	-0.0001(14)	0.0261(14)	0.0005(14)
C2	0.0392(16)	0.0358(18)	0.0356(16)	-0.0009(13)	0.0248(14)	-0.0027(14)
C3	0.0384(16)	0.047(2)	0.0336(16)	-0.0029(14)	0.0242(14)	0.0005(15)
C4	0.0393(17)	0.0425(19)	0.0355(17)	-0.0062(15)	0.0224(15)	-0.0015(15)
C5	0.0467(18)	0.0329(17)	0.0375(17)	-0.0013(14)	0.0286(16)	-0.0023(14)
C6	0.064(2)	0.039(2)	0.081(3)	0.000(2)	0.055(2)	-0.0022(19)
C7	0.043(3)	0.143(7)	0.327(12)	0.158(8)	0.063(5)	0.012(3)
C8	0.0390(17)	0.048(2)	0.048(2)	-0.0051(17)	0.0272(16)	-0.0051(16)
C9	0.0368(16)	0.0369(18)	0.0302(15)	-0.0041(14)	0.0205(14)	-0.0006(14)
C10	0.058(2)	0.046(2)	0.0364(18)	0.0006(16)	0.0312(18)	0.0065(18)
C11	0.064(2)	0.061(3)	0.0385(19)	-0.0093(19)	0.0323(19)	0.005(2)
C12	0.050(2)	0.047(2)	0.050(2)	-0.0127(19)	0.0283(19)	0.0027(19)
C13	0.055(2)	0.0378(19)	0.050(2)	-0.0001(17)	0.0341(19)	0.0021(17)
C14	0.0461(18)	0.0410(19)	0.0338(16)	-0.0024(15)	0.0261(15)	0.0018(16)
C15	0.097(4)	0.057(3)	0.084(3)	-0.022(3)	0.058(3)	0.000(3)
C16	0.0401(17)	0.0410(18)	0.0375(17)	-0.0009(15)	0.0238(15)	-0.0039(15)
C17	0.0424(18)	0.051(2)	0.056(2)	0.0089(19)	0.0322(17)	0.0015(18)
C18	0.150(6)	0.069(4)	0.185(7)	0.015(5)	0.126(6)	0.016(4)
C19	0.097(4)	0.142(6)	0.071(3)	-0.003(4)	0.055(3)	-0.026(4)
C20	0.060(2)	0.089(3)	0.071(3)	0.003(3)	0.044(2)	-0.020(3)
C21	0.097(4)	0.201(9)	0.067(3)	-0.013(5)	0.045(3)	-0.036(5)
C22	0.082(4)	0.162(8)	0.156(7)	0.015(6)	0.071(5)	0.025(5)
C23	0.097(5)	0.180(8)	0.112(5)	0.026(5)	0.055(4)	-0.053(5)
C24	0.0398(18)	0.049(2)	0.0459(19)	0.0007(17)	0.0252(17)	0.0002(16)
C25	0.059(2)	0.052(2)	0.056(2)	0.012(2)	0.032(2)	0.009(2)
C26	0.075(3)	0.075(3)	0.082(3)	-0.010(3)	0.060(3)	0.007(2)
C27	0.0387(17)	0.062(2)	0.0412(18)	-0.0057(17)	0.0279(16)	-0.0032(17)
C28	0.0430(18)	0.056(2)	0.052(2)	0.0000(18)	0.0368(17)	-0.0001(17)
C29	0.064(3)	0.133(5)	0.058(2)	-0.004(3)	0.049(2)	-0.002(3)

C30	0.069(3)	0.077(3)	0.094(3)	-0.008(3)	0.065(3)	-0.011(3)
C31	0.092(3)	0.079(3)	0.105(4)	0.000(3)	0.083(3)	0.015(3)
N1	0.0370(13)	0.0375(14)	0.0328(12)	-0.0044(14)	0.0227(11)	-0.0039(14)
N2	0.0534(17)	0.0363(15)	0.0369(14)	0.0010(12)	0.0322(14)	-0.0029(13)
O1	0.0588(15)	0.0405(14)	0.0386(12)	0.0078(11)	0.0308(12)	0.0052(12)
O2	0.0518(15)	0.0440(15)	0.0469(14)	-0.0016(12)	0.0269(13)	0.0076(12)
O3	0.0512(15)	0.0637(19)	0.0684(18)	0.0131(15)	0.0370(15)	-0.0081(14)
O4	0.0396(12)	0.0685(17)	0.0351(11)	-0.0043(12)	0.0270(10)	-0.0033(12)
S1	0.0413(4)	0.0322(4)	0.0308(4)	-0.0008(3)	0.0231(3)	-0.0003(4)
Si1	0.0642(7)	0.0514(7)	0.0673(7)	0.0054(6)	0.0472(6)	-0.0066(6)

11.1.2.4 Torsionswinkel [deg]

S1-C1-C2-N2	71.9(3)	N1-C16-C24-C26	-65.6(4)
S1-C1-C2-C5	-50.3(3)	C17-C16-C24-C26	55.8(4)
S1-C1-C2-C8	-167.3(2)	N1-C16-C24-C25	60.5(4)
N2-C3-C4-O2	-164.3(3)	C17-C16-C24-C25	-178.1(3)
C27-C3-C4-O2	72.4(4)	N2-C3-C27-O4	87.1(4)
N2-C3-C4-C5	-37.0(3)	C4-C3-C27-O4	-154.8(3)
C27-C3-C4-C5	-160.3(3)	C17-C16-N1-S1	127.5(3)
O2-C4-C5-C6	35.0(4)	C24-C16-N1-S1	-108.3(3)
C3-C4-C5-C6	-92.1(4)	C4-C3-N2-C2	35.9(3)
O2-C4-C5-C2	150.5(3)	C27-C3-N2-C2	157.9(3)
C3-C4-C5-C2	23.4(3)	C1-C2-N2-C3	-148.0(3)
N2-C2-C5-C6	120.1(3)	C5-C2-N2-C3	-20.8(3)
C1-C2-C5-C6	-116.6(3)	C8-C2-N2-C3	93.0(3)
C8-C2-C5-C6	2.2(3)	C16-C17-O3-Si1	178.2(3)
N2-C2-C5-C4	-2.1(3)	C3-C27-O4-C28	178.8(3)
C1-C2-C5-C4	121.2(3)	C29-C28-O4-C27	-178.8(4)
C8-C2-C5-C4	-119.9(3)	C30-C28-O4-C27	63.2(4)
C4-C5-C6-C7	114.1(7)	C31-C28-O4-C27	-59.3(4)
C2-C5-C6-C7	0.3(7)	C16-N1-S1-O1	69.7(3)
C5-C6-C7-C8	-3.2(12)	C16-N1-S1-C9	-55.3(3)
C6-C7-C8-C2	4.7(12)	C16-N1-S1-C1	-166.3(3)
N2-C2-C8-C7	-119.7(7)	C14-C9-S1-O1	-173.3(3)
C1-C2-C8-C7	120.3(7)	C10-C9-S1-O1	5.6(3)
C5-C2-C8-C7	-4.0(7)	C14-C9-S1-N1	-39.6(3)
C14-C9-C10-C11	1.7(5)	C10-C9-S1-N1	139.3(3)
S1-C9-C10-C11	-177.3(3)	C14-C9-S1-C1	72.8(3)
C9-C10-C11-C12	-0.5(6)	C10-C9-S1-C1	-108.2(3)
C10-C11-C12-C13	-1.2(6)	C2-C1-S1-O1	77.6(3)
C10-C11-C12-C15	-178.8(4)	C2-C1-S1-N1	-54.4(3)
C11-C12-C13-C14	1.6(6)	C2-C1-S1-C9	-170.8(2)
C15-C12-C13-C14	179.3(4)	C17-O3-Si1-C19	50.4(4)
C10-C9-C14-C13	-1.2(5)	C17-O3-Si1-C18	-68.4(4)
S1-C9-C14-C13	177.7(3)	C17-O3-Si1-C20	172.2(3)
C12-C13-C14-C9	-0.4(6)	C21-C20-Si1-O3	54.0(6)
N1-C16-C17-O3	178.8(3)	C23-C20-Si1-O3	178.2(5)
C24-C16-C17-O3	53.1(4)	C22-C20-Si1-O3	-62.0(4)

C21-C20-Si1-C19	174.5(6)	C21-C20-Si1-C18	-65.2(6)
C23-C20-Si1-C19	-61.3(6)	C23-C20-Si1-C18	59.0(6)
C22-C20-Si1-C19	58.5(5)	C22-C20-Si1-C18	178.8(5)

11.1.3 Sts240

Summenformel	C ₁₈ H ₃₃ NO ₄
Molgewicht	327.45 g mol ⁻¹
Kristallgröße	0.6 x 0.6 x 0.5 mm ³ , farblose Prismen
Raumgruppe	P65 (hexagonal)
Gitterkonstanten	a = 10.3160(10) Å α = 90.00 deg b = 10.3160(10) Å β = 90.00 deg c = 32.838(6) Å γ = 120.00 deg
Temperatur	299(2) K
Dichte	1.078 g cm ⁻³

_diffn_ambient_temperature	299(2)
_diffn_radiation_wavelength	0.71073
_diffn_radiation_type	MoK α
_diffn_radiation_source	fine-focus sealed tube
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	Nonius CAD4
_diffn_measurement_method	\w/2\q
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	3
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	120
_diffn_standards_decay_%	38474
_diffn_reflns_number	6359
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0800
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0442
_diffn_reflns_limit_h_min	-12
_diffn_reflns_limit_h_max	11
_diffn_reflns_limit_k_min	0
_diffn_reflns_limit_k_max	12
_diffn_reflns_limit_l_min	0
_diffn_reflns_limit_l_max	40
_diffn_reflns_theta_min	46784
_diffn_reflns_theta_max	25.96
_reflns_number_total	2014
_reflns_number_gt	1339
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc

_refine_ls_weighting_details	calc w=1/[$s^2(F_o^2)+(0.0829P)^2+0.2367P$] where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	mixed
_refine_ls_hydrogen_treatment	mixed
_refine_ls_extinction_method	SHELXL
_refine_ls_extinction_coef	0.0037(10)
_refine_ls_extinction_expression	$F_c^*=kFc[1+0.001xFc^2\lambda^3/\sin(2\theta)]^{-1/4}$
_refine_ls_abs_structure_details	Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881
_refine_ls_abs_structure_Flack	0(2)
_refine_ls_number_reflns	2014
_refine_ls_number_parameters	213
_refine_ls_number_restraints	2
_refine_ls_R_factor_all	0.0830
_refine_ls_R_factor_gt	0.0482
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1519
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1321
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.022
_refine_ls_restrained_S_all	1.021
_refine_ls_shift/su_max	0.076
_refine_ls_shift/su_mean	0.004

11.1.3.1 Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U _{eq}
C(1)	1030(4)	5013(4)	978(1)	68(1)
C(2)	1369(6)	3346(5)	933(2)	109(2)
C(3)	-275(8)	2627(7)	881(4)	186(4)
C(4)	-694(6)	3763(6)	785(2)	122(2)
C(5)	758(4)	5244(4)	763(1)	77(1)
C(6)	1381(5)	5828(5)	343(1)	82(1)
C(7)	3074(5)	6741(4)	404(1)	72(1)
C(8)	3704(6)	8388(5)	471(1)	87(1)
C(9)	3503(5)	10083(4)	953(1)	78(1)
C(10)	5128(8)	10847(11)	1046(3)	192(4)
C(11)	3265(12)	10950(8)	632(2)	171(4)
C(12)	2552(8)	9927(6)	1306(2)	132(2)
C(13)	4603(4)	5995(5)	822(1)	74(1)
C(14)	7192(5)	7134(7)	594(2)	106(2)
C(15)	8000(7)	8307(8)	264(2)	144(2)
C(16)	7862(8)	7776(14)	999(2)	205(5)
C(17)	7170(9)	5727(11)	482(4)	177(3)
C(18)	2127(6)	5511(6)	1424(1)	98(1)
N(1)	3318(3)	5970(3)	747(1)	66(1)
O(1)	2971(3)	8602(3)	808(1)	84(1)
O(2)	4765(4)	5254(5)	1082(1)	114(1)
O(3)	5692(3)	6922(4)	568(1)	90(1)
O(4)	1025(6)	4622(5)	70(1)	130(2)

11.1.3.2 Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [deg]

Bindungslängen [\AA]			
		C(6)-O(4)	1.424(5)
C(4)-H(4B)	0.9700	C(6)-C(7)	1.528(6)
C(5)-C(6)	1.515(6)	C(6)-H(6)	0.9800
C(5)-H(19)	0.9800	C(7)-N(1)	1.470(4)

C(7)-C(8)	1.501(6)	C(1)-C(2)-H(2B)	110.5
C(7)-H(7)	0.9800	H(2A)-C(2)-H(2B)	108.7
C(8)-O(1)	1.418(5)	C(4)-C(3)-C(2)	110.1(5)
C(8)-H(8A)	0.9700	C(4)-C(3)-H(3A)	109.6
C(8)-H(8B)	0.9700	C(2)-C(3)-H(3A)	109.6
C(9)-O(1)	1.422(4)	C(4)-C(3)-H(3B)	109.6
C(9)-C(12)	1.475(6)	C(2)-C(3)-H(3B)	109.6
C(9)-C(11)	1.481(8)	H(3A)-C(3)-H(3B)	108.1
C(9)-C(10)	1.484(8)	C(3)-C(4)-C(5)	106.1(4)
C(10)-H(10A)	0.9600	C(3)-C(4)-H(4A)	110.5
C(10)-H(10B)	0.9600	C(5)-C(4)-H(4A)	110.5
C(10)-H(10C)	0.9600	C(3)-C(4)-H(4B)	110.5
C(11)-H(11A)	0.9600	C(5)-C(4)-H(4B)	110.5
C(11)-H(11B)	0.9600	H(4A)-C(4)-H(4B)	108.7
C(11)-H(11C)	0.9600	C(6)-C(5)-C(4)	116.9(4)
C(12)-H(12A)	0.9600	C(6)-C(5)-C(1)	105.7(3)
C(12)-H(12B)	0.9600	C(4)-C(5)-C(1)	106.5(3)
C(12)-H(12C)	0.9600	C(6)-C(5)-H(19)	109.1
C(13)-O(2)	1.211(5)	C(4)-C(5)-H(19)	109.1
C(13)-N(1)	1.336(5)	C(1)-C(5)-H(19)	109.1
C(13)-O(3)	1.340(5)	O(4)-C(6)-C(5)	110.7(4)
C(14)-O(3)	1.453(6)	O(4)-C(6)-C(7)	109.7(3)
C(14)-C(17)	1.487(10)	C(5)-C(6)-C(7)	104.6(3)
C(14)-C(16)	1.494(9)	O(4)-C(6)-H(6)	110.6
C(14)-C(15)	1.526(9)	C(5)-C(6)-H(6)	110.6
C(15)-H(15A)	0.9600	C(7)-C(6)-H(6)	110.6
C(15)-H(15B)	0.9600	N(1)-C(7)-C(8)	113.9(3)
C(15)-H(15C)	0.9600	N(1)-C(7)-C(6)	102.7(3)
C(16)-H(16A)	0.9600	C(8)-C(7)-C(6)	115.6(3)
C(16)-H(16B)	0.9600	N(1)-C(7)-H(7)	108.1
C(16)-H(16C)	0.9600	C(8)-C(7)-H(7)	108.1
C(17)-H(17A)	0.9600	C(6)-C(7)-H(7)	108.1
C(17)-H(17B)	0.9600	O(1)-C(8)-C(7)	109.2(3)
C(17)-H(17C)	0.9600	O(1)-C(8)-H(8A)	109.8
C(18)-H(18A)	0.9600	C(7)-C(8)-H(8A)	109.8
C(18)-H(18B)	0.9600	O(1)-C(8)-H(8B)	109.8
C(18)-H(18C)	0.9600	C(7)-C(8)-H(8B)	109.8
O(4)-H(4O)	0.87(2)	H(8A)-C(8)-H(8B)	108.3
Bindungswinkel [deg]		O(1)-C(9)-C(12)	105.6(3)
N(1)-C(1)-C(2)	113.9(3)	O(1)-C(9)-C(11)	108.5(5)
N(1)-C(1)-C(5)	103.5(3)	C(12)-C(9)-C(11)	108.8(5)
C(2)-C(1)-C(5)	104.1(3)	O(1)-C(9)-C(10)	111.5(5)
N(1)-C(1)-C(18)	110.5(3)	C(12)-C(9)-C(10)	114.2(5)
C(2)-C(1)-C(18)	112.7(4)	C(11)-C(9)-C(10)	108.0(7)
C(5)-C(1)-C(18)	111.5(3)	C(9)-C(10)-H(10A)	109.5
C(3)-C(2)-C(1)	106.1(4)	C(9)-C(10)-H(10B)	109.5
C(3)-C(2)-H(2A)	110.5	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(1)-C(2)-H(2A)	110.5	C(9)-C(10)-H(10C)	109.5
C(3)-C(2)-H(2B)	110.5	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5

H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
C(9)-C(11)-H(11A)	109.5	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(9)-C(11)-H(11B)	109.5	C(14)-C(16)-H(16A)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5	C(14)-C(16)-H(16B)	109.5
C(9)-C(11)-H(11C)	109.5	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5	C(14)-C(16)-H(16C)	109.5
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
C(9)-C(12)-H(12A)	109.5	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(9)-C(12)-H(12B)	109.5	C(14)-C(17)-H(17A)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5	C(14)-C(17)-H(17B)	109.5
C(9)-C(12)-H(12C)	109.5	H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5	C(14)-C(17)-H(17C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5	H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
O(2)-C(13)-N(1)	124.5(4)	H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5
O(2)-C(13)-O(3)	123.9(4)	C(1)-C(18)-H(18A)	109.5
N(1)-C(13)-O(3)	111.6(3)	C(1)-C(18)-H(18B)	109.5
O(3)-C(14)-C(17)	110.1(5)	H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
O(3)-C(14)-C(16)	110.0(5)	C(1)-C(18)-H(18C)	109.5
C(17)-C(14)-C(16)	115.6(8)	H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
O(3)-C(14)-C(15)	101.3(5)	H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5
C(17)-C(14)-C(15)	109.5(6)	C(13)-N(1)-C(7)	124.6(3)
C(16)-C(14)-C(15)	109.5(6)	C(13)-N(1)-C(1)	122.2(3)
C(14)-C(15)-H(15A)	109.5	C(7)-N(1)-C(1)	112.9(3)
C(14)-C(15)-H(15B)	109.5	C(8)-O(1)-C(9)	118.6(3)
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	C(13)-O(3)-C(14)	121.3(3)
C(14)-C(15)-H(15C)	109.5	C(6)-O(4)-H(4O)	98(5)

11.1.3.3 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	71(2)	67(2)	72(2)	2(2)	-2(2)	39(2)
C(2)	107(4)	79(3)	156(4)	14(3)	4(3)	58(3)
C(3)	118(5)	74(3)	324(13)	14(5)	-34(6)	18(3)
C(4)	93(3)	98(4)	161(5)	-16(3)	-30(3)	37(3)
C(5)	76(2)	74(2)	89(2)	-13(2)	-13(2)	43(2)
C(6)	111(3)	100(3)	72(2)	-23(2)	-27(2)	81(3)
C(7)	109(3)	90(3)	48(2)	1(2)	4(2)	72(2)
C(8)	118(3)	90(3)	71(2)	20(2)	29(2)	67(3)
C(9)	85(2)	59(2)	84(2)	-5(2)	7(2)	32(2)
C(10)	119(5)	214(9)	207(9)	-109(7)	-47(6)	57(6)
C(11)	304(11)	144(5)	146(5)	42(4)	57(6)	172(7)
C(12)	168(5)	78(3)	123(4)	-12(3)	63(4)	41(3)
C(13)	74(2)	89(3)	67(2)	7(2)	1(2)	46(2)
C(14)	75(3)	127(4)	108(3)	-5(3)	3(2)	44(3)
C(15)	107(4)	145(6)	159(5)	17(4)	47(4)	48(4)
C(16)	110(5)	276(12)	126(5)	-20(6)	-25(4)	20(6)
C(17)	138(6)	190(8)	264(10)	20(7)	31(6)	127(7)
C(18)	101(3)	129(4)	63(2)	14(2)	6(2)	58(3)
N(1)	74(2)	77(2)	57(1)	3(1)	-3(1)	46(2)
O(1)	106(2)	63(1)	77(2)	1(1)	30(1)	38(1)

O(2)	97(2)	155(3)	107(2)	49(2)	-4(2)	75(2)
O(3)	82(2)	110(2)	90(2)	18(2)	18(1)	56(2)
O(4)	196(4)	160(3)	100(2)	-71(2)	-75(3)	139(3)

11.1.3.4 Torsionswinkel [deg]

N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-137.0(6)	O(2)-C(13)-N(1)-C(7)	-173.1(4)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	-25.0(7)	O(3)-C(13)-N(1)-C(7)	5.7(5)
C(18)-C(1)-C(2)-C(3)	96.0(7)	O(2)-C(13)-N(1)-C(1)	-0.1(6)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	14.8(10)	O(3)-C(13)-N(1)-C(1)	178.7(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.8(10)	C(8)-C(7)-N(1)-C(13)	-79.1(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	100.2(7)	C(6)-C(7)-N(1)-C(13)	155.2(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(1)	-17.7(7)	C(8)-C(7)-N(1)-C(1)	107.3(4)
N(1)-C(1)-C(5)-C(6)	20.6(4)	C(6)-C(7)-N(1)-C(1)	-18.4(3)
C(2)-C(1)-C(5)-C(6)	-98.7(4)	C(2)-C(1)-N(1)-C(13)	-62.5(5)
C(18)-C(1)-C(5)-C(6)	139.5(3)	C(5)-C(1)-N(1)-C(13)	-174.9(3)
N(1)-C(1)-C(5)-C(4)	145.7(4)	C(18)-C(1)-N(1)-C(13)	65.6(4)
C(2)-C(1)-C(5)-C(4)	26.3(5)	C(2)-C(1)-N(1)-C(7)	111.3(4)
C(18)-C(1)-C(5)-C(4)	-95.4(5)	C(5)-C(1)-N(1)-C(7)	-1.1(4)
C(4)-C(5)-C(6)-O(4)	-32.4(5)	C(18)-C(1)-N(1)-C(7)	-120.7(3)
C(1)-C(5)-C(6)-O(4)	85.9(4)	C(7)-C(8)-O(1)-C(9)	173.3(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-150.5(4)	C(12)-C(9)-O(1)-C(8)	-178.4(5)
C(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-32.2(4)	C(11)-C(9)-O(1)-C(8)	65.0(6)
O(4)-C(6)-C(7)-N(1)	-88.3(4)	C(10)-C(9)-O(1)-C(8)	-53.8(7)
C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	30.4(3)	O(2)-C(13)-O(3)-C(14)	-1.4(7)
O(4)-C(6)-C(7)-C(8)	147.0(3)	N(1)-C(13)-O(3)-C(14)	179.8(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-94.3(4)	C(17)-C(14)-O(3)-C(13)	66.5(7)
N(1)-C(7)-C(8)-O(1)	-62.6(5)	C(16)-C(14)-O(3)-C(13)	-61.9(8)
C(6)-C(7)-C(8)-O(1)	56.0(4)	C(15)-C(14)-O(3)-C(13)	-177.7(5)

12 Literaturverzeichnis

- [1] J. d'Espagnet, *Enchiridion physicae restitutae*, **1623**.
- [2] P. R. Blakemore, J. D. White, *Chem. Comm.* **2002**, 1159-1168.
- [3] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.
- [4] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.
- [5] G. M. Cragg, S. A. Schepartz, M. Suffness, M. R. Grever, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1657-1668.
- [6] J. M. Pezzuto, *Biochem. Pharmacol.* **1997**, *53*, 121-133.
- [7] G. Wess, *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 533-535.
- [8] J. Drews, *Science* **2000**, *287*, 1960-1964.
- [9] R. Lahana, *Drug Discov. Today* **1999**, *4*, 447-448.
- [10] J. Drews, S. Ryser, *Drug Discov. Today* **1997**, *2*, 365-372.
- [11] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985.
- [12] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1958**, *44*, 98-104.
- [13] B. Y. Ma, S. Kumar, C. J. Tsai, R. Nussinov, *Protein Eng.* **1999**, *12*, 713-720.
- [14] G. D. Rose, L. M. Gierasch, J. A. Smith, *Adv. Protein Chem.* **1985**, *37*, 1-109.
- [15] D. F. Veber, F. W. Holly, W. J. Paleveda, R. F. Nutt, S. J. Bergstrand, M. Torchiana, M. S. Glitzer, R. Saperstein, R. Hirschmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1978**, *75*, 2636-2640.
- [16] D. J. Kyle, J. A. Martin, S. G. Farmer, R. M. Burch, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1230-1233.
- [17] G. D. Smith, J. Griffin, *Science* **1978**, *199*, 1214.
- [18] J. Hughes, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz, L. A. Fothergill, B. A. Morgan, R. H. Morris, *Nature* **1975**, *258*, 577-579.
- [19] P. W. Schiller, C. F. Yam, M. Lis, *Biochemistry* **1977**, *16*, 1831-1838.
- [20] W. C. Ripka, G. V. De Lucca, A. C. Bach II, R. S. Pottorf, J. M. Blaney, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3593-3608.
- [21] M. D. Fletcher, M. M. Campbell, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 763-795.
- [22] P. S. Farmer, *Medicinal Chemistry (Academic Press)* **1980**, *11*, 119-143.
- [23] D. W. Urry, R. Walter, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1971**, *68*, 956.
- [24] G. Wess, M. Urmann, B. Sickenberger, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3443-3452.
- [25] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3-25.
- [26] R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietranico, J. Salvino, E. M. Leahy, P. A. Sprengeler, G. Furst, C. D. Strader, A. B. Smith III, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9217-9218.
- [27] R. Hirschmann, J. Hynes, M. A. Cichy-Knight, R. D. van Rijn, P. A. Sprengeler, P. G. Spoors, W. C. Shakespeare, S. Pietranico-Cole, J.

- Barbosa, J. Liu, W. Q. Yao, S. Rohrer, A. B. Smith, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1382-1391.
- [28] S. P. Rohrer, E. T. Birzin, R. T. Mosley, S. C. Berk, S. M. Hutchins, D.-M. Shen, Y. Xiong, E. C. Hayes, R. M. Parmar, F. Foor, S. W. Mitra, S. J. Degrado, M. Shu, J. M. Klopp, S.-J. Cai, A. Blake, W. W. S. Chan, A. Pasternak, L. Yang, A. A. Patchett, R. G. Smith, K. T. Chapman, J. M. Schaeffer, *Science* **1998**, *282*, 737-740.
- [29] I. Aramori, J. Zenkoh, N. Morikawa, M. Asano, C. Hatori, H. Sawai, H. Kayakiri, S. Satoh, T. Inoue, Y. Abe, Y. Sawada, T. Mizutani, N. Inamura, M. Iwami, K. Nakahara, H. Kojo, T. Oku, Y. Notsu, *Immunopharmacology* **1999**, *45*, 185-190.
- [30] I. Aramori, J. Zenkoh, N. Morikawa, M. Asano, C. Hatori, H. Sawai, H. Kayakiri, S. Satoh, T. Inoue, Y. Abe, Y. Sawada, T. Mizutani, N. Inamura, K. Nakahara, H. Kojo, T. Oku, Y. Notsu, *Mol. Pharmacol.* **1997**, *52*, 16-20.
- [31] P. Y. S. Lam, G. V. DeLucca, S. Erickson-Viitanen, *Drug Discov. Today* **1997**, *2*, 6-18.
- [32] J. B. Ball, R. A. Hughes, P. F. Alewood, P. R. Andrews, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3467-3478.
- [33] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615-2623.
- [34] M. Reggelin, T. Heinrich, B. Junker, J. Antel, U. Preuschoff, (Solvay Pharmaceuticals GmbH, Germany). Application: WO, **1999**, p. 72.
- [35] M. Reggelin, B. Junker, T. Heinrich, S. Slavik, P. Böhle, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, eingereicht.
- [36] M. Reggelin, H. Weinberger, M. Gerlach, R. Welcker, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4765-4777.
- [37] M. Reggelin, T. Heinrich, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3005-3008.
- [38] M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *Sci. Am.* **1997**, *276*, 68-73.
- [39] T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325-3343.
- [40] D. E. Bergbreiter, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3345-3383.
- [41] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-&.
- [42] M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233-1251.
- [43] B. A. Bunin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10997-10998.
- [44] D. A. Campbell, J. C. Bermak, T. S. Burkoth, D. V. Patel, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5381-5382.
- [45] M. C. Needels, D. G. Jones, E. H. Tate, G. L. Heinkel, L. M. Kochersperger, W. J. Dower, R. W. Barrett, M. A. Gallop, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, *90*, 10700-10704.
- [46] D. Vetter, E. M. Tate, M. A. Gallop, *Bioconj. Chem.* **1995**, *6*, 319-322.
- [47] E. Bayer, M. Mutter, R. Uhmman, J. Polster, H. Mauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7333-7336.
- [48] D. Leibfritz, W. Mayr, R. Oekonomopulos, G. Jung, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2045-2050.
- [49] H. Köster, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1535-1538.

-
- [50] E. Bayer, M. Mutter, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1344-1352.
- [51] D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-509.
- [52] E. Bayer, M. Mutter, J. Polster, R. Uhmman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, 129-136.
- [53] V. N. R. Pillai, M. Mutter, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 122-130.
- [54] M. Mutter, E. Bayer, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 101-102.
- [55] E. Bayer, M. Mutter, G. Holzer, in *Peptides: Chemistry, Structure and Biology*, Proc. Fourth Am. Pep. Symp; Ann Arbor Science, Ann Arbor, **1975**, p. 425.
- [56] M. Mutter, H. Hagenmaier, E. Bayer, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 883-884.
- [57] E. Bayer, M. Mutter, *Nature (London, United Kingdom)* **1972**, *237*, 512-513.
- [58] Die Zahl gibt das Molekulargewicht des Polymers an. PEG10000 meint also Poly(ethylenglycol) mit dem Molekulargewicht von 10000 g/mol. Diese Schreibweise wird generell so weiter verwendet.
- [59] P. Koziej, M. Mutter, H. U. Gremlich, G. Hölzemann, *Z. Naturforsch. (B)* **1985**, *40*, 1570-1574.
- [60] C. M. Dreef-Tromp, H. A. M. Willems, P. Westerduin, P. van Veelen, C. A. A. van Boeckel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1175-1180.
- [61] H. Ando, S. Manabe, Y. Nakahara, Y. Ito, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4861-4864.
- [62] M. M. Shemyakin, Y. A. Ovchinnikov, A. Kiryushkin, I. V. Kozhevnikova, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2323-2327.
- [63] B. Green, L. R. Garson, *J. Chem. Soc. Sect. C* **1969**, 401-405.
- [64] A. B. Charette, A. A. Boezio, M. K. Janes, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3777-3779.
- [65] M. Narita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1477-1480.
- [66] D. C. Sherrington, H. C. Henderson, A. Gough, *Polymer* **1994**, *35*, 2867-2873.
- [67] E. J. Enholm, M. E. Gallagher, K. M. Moran, J. S. Lombardi, J. P. I. Schulte, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 689-691.
- [68] M. Narita, S.-i. Itsuno, M. Hirata, K. Kusano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1028-1033.
- [69] M. Narita, S. Isokawa, N. Kobayashi, R.-i. Nagano, *Macromol. Chem. Phys.* **1984**, *185*, 2065-2075.
- [70] X.-y. Zhao, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5437-5440.
- [71] K. D. Janda, X.-y. Zhao, W. A. Metz, F. Sieber, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8433-8436.
- [72] X.-y. Zhao, K. D. Janda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2439-2442.
- [73] C. Y. Wu, C. M. Sun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 959-962.
- [74] K. T. Huang, C. M. Sun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1001-1003.
- [75] M. Reggelin, V. Brenig, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6851-6852.
- [76] M. Reggelin, V. Brenig, R. Welcker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4801-4804.
- [77] M. Reggelin, V. Brenig, C. Zur, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 531-533.
- [78] V. Brenig, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt), **1999**.
- [79] K. D. Janda, S. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8724-8725.

- [80] S. Q. Chen, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3943-3946.
- [81] J. A. Lopez-Pelegrin, K. D. Janda, *Chem.-Eur. J.* **2000**, 6, 1917-1922.
- [82] R. Manzotti, S. Y. Tang, K. D. Janda, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7885-7892.
- [83] K. J. Lee, A. Angulo, P. Ghazal, K. D. Janda, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1859-1862.
- [84] M. Reggelin, H. Weinberger, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 489-491.
- [85] M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, 1-64.
- [86] M. Reggelin, H. Weinberger, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6959-6962.
- [87] Dies gilt für die von l-Valin ausgehenden Sulfinamide. Bei den von d-Valin abgeleiteten Sulfinamiden ist das SS-konfigurierte Sulfinamid kristallin und das RS-konfigurierte Sulfinamid ölig.
- [88] M. Reggelin, R. Welcker, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5885-5886.
- [89] M. Gerlach, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt/Main), **1997**.
- [90] M. Reggelin, M. Gerlach, M. Vogt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1011-1031.
- [91] B. Junker, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt am Main), **2000**.
- [92] M. Reggelin, B. Junker, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1232-1239.
- [93] P. Bickart, F. W. Carson, I. Jacobus, E. G. Miller, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4869-4876.
- [94] H. Weinberger, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt am Main), **1994**.
- [95] A. Dondoni, D. Perrone, T. Semola, *Synthesis-Stuttgart* **1995**, 181-186.
- [96] J. Jurczak, A. Golebiowski, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 149-164.
- [97] P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361-2364.
- [98] D. H. Rich, E. T. Sun, A. S. Boparai, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3624-3626.
- [99] J. Zemlicka, M. Murata, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3317-3321.
- [100] J. A. Fehrentz, B. Castro, *Synthesis-Stuttgart* **1983**, 676-678.
- [101] W. D. Lubell, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 236-239.
- [102] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-185.
- [103] J. Jurczak, D. Gryko, E. Kobrzycka, H. Gruza, P. Prokopowicz, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6051-6064.
- [104] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156.
- [105] A. G. Myers, B. Y. Zhong, M. Movassaghi, D. W. Kung, B. A. Lanman, S. Kwon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1359-1362.
- [106] A. E. Wroblewski, D. G. Piotrowska, *Tetrahedron-Asymmetry* **2002**, 13, 2509-2512.
- [107] M. Reggelin, H. Weinberger, T. Heinrich, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1881-1886.
- [108] T. Heinrich, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt am Main), **1999**.
- [109] M. Stahl, Staatsexamensarbeit, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **2000**.
- [110] R. Unckell, Staatsexamensarbeit, Johannes Gutenberg-Universität **2000**.
- [111] B. Junker, Diplomarbeit, Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt (Main)), **1996**.

-
- [112] B. M. Trost, M. G. Organ, G. A. Odoherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9662-9670.
- [113] J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *Nouveau Journal De Chimie-New Journal of Chemistry* **1977**, *1*, 5-7.
- [114] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
- [115] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29-68.
- [116] G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338.
- [117] H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372.
- [118] H. Kuenzer, M. Stahnke, G. Sauer, R. Wiechert, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1949-1952.
- [119] B. M. Trost, J. B. Neilsen, K. Hoogsteen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5432-5434.
- [120] D. Mazeas, T. Skrydstrup, O. Doumeix, J. M. Beau, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1457-1459.
- [121] D. Mazeas, T. Skrydstrup, J. M. Beau, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 990-993.
- [122] F. Matsuda, M. Kawatsura, K. Hosaka, H. Shirahama, *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 3252-3259.
- [123] S. Slavik, Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität (Mainz), **1999**.
- [124] H. R. Snyder, R. E. Heckert, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2006-2009.
- [125] H. R. Snyder, H. C. Geller, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4864-4866.
- [126] H.-F. Grützmacher, U. Funke, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1503-1508.
- [127] R. A. W. Johnstone, M. E. Rose, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2169-2173.
- [128] D. Pupowicz, Diplomarbeit, Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt a. Main), **1993**.
- [129] J. P. Kaiser, Diplomarbeit, Technische Universität (Darmstadt), **2004**.
- [130] R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Muhle, J. W. Bats, H. G. Schmalz, *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 2874-2894.
- [131] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [132] L. S. Richter, T. R. Gadek, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4705-4706.
- [133] D. B. Amabilino, P. R. Ashton, C. L. Brown, E. Cordova, L. A. Godinez, T. Goodnow, A. E. Kaifer, S. P. Newton, M. Pietraszkiewicz, D. Philp, F. M. Raymo, A. S. Reder, M. T. Rutland, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1271-1293.
- [134] S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepsinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2116-2117.
- [135] P. Bühle, Dissertation, TU Darmstadt (Darmstadt), **2004**.
- [136] Ein Dank an die Firma Solvay Pharmaceuticals Hannover für die großzügige Spende des Sulfinamids.
- [137] Die verwendeten Kühlmittelmengen entsprachen nicht den Spezifikationen eines Kryostaten. Da eine exakte Einhaltung der Temperatur kritisch war, verwendete man deshalb zwei Kryostaten um die Temperatur konstant halten zu können.
- [138] Die verwendeten Kühlmittelmengen entsprachen nicht den Spezifikationen eines Kryostaten. Da eine exakte Einhaltung der

- Temperatur kritisch war, verwendete man deshalb zwei Kryostaten um die Temperatur konstant halten zu können.
- [139] J. Kühl, geplante Dissertation, TU Darmstadt (Darmstadt),
- [140] S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552.
- [141] J. M. Concellon, H. Rodriguez-Solla, E. Bardales, M. Huerta, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775-1778.
- [142] C. A. Maggi, *Gen. Pharmacol.* **1995**, *26*, 911-944.
- [143] Y. Q. Cao, P. W. Mantyh, E. J. Carlson, A. M. Gillespie, C. J. H. Epstein, A. I. Basbaum, *Nature* **1998**, *392*, 390-394.
- [144] C. De Felipe, J. F. Herrero, J. A. O'Brien, J. A. Palmer, C. A. Doyle, A. J. H. Smith, J. M. A. Laird, C. Belmonte, F. Cervero, S. P. Hunt, *Nature* **1998**, *392*, 394-397.
- [145] J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, P. E. Finke, M. A. Cascieri, S. Sadowski, E. Ber, G. G. Chicchi, M. Kurtz, J. Metzger, G. Eiermann, N. N. Tsou, F. D. Tattersall, N. M. J. Rupniak, A. R. Williams, W. Rycroft, R. Hargreaves, D. E. MacIntyre, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607-4614.
- [146] R. M. Teixeira, A. R. S. Santos, S. J. Ribeiro, J. B. Calixto, G. A. Rae, T. C. M. DeLima, *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *311*, 7-14.
- [147] N. M. J. Rupniak, M. S. Kramer, *Trends Pharmacol. Sci.* **1999**, *20*, 485-490.
- [148] J. A. Lowe, S. E. Drozda, R. M. Snider, K. P. Longo, S. H. Zorn, J. Morrone, E. R. Jackson, S. McLean, D. K. Bryce, J. Bordner, A. Nagahisa, Y. Kanai, O. Suga, M. Tsuchiya, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2591-2600.
- [149] R. Hill, *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, *21*, 244-246.
- [150] F. D. Tattersall, W. Rycroft, R. J. Hargreaves, R. G. Hill, *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *250*, R5-R6.
- [151] S. Gonsalves, J. Watson, C. Ashton, *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *305*, 181-185.
- [152] T. J. Rosen, K. J. Coffman, S. McLean, R. T. Crawford, D. K. Bryce, Y. Gohda, M. Tsuchiya, A. Nagahisa, M. Nakane, J. A. Lowe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 281-284.
- [153] D. R. Armour, K. M. L. Chung, M. Congreve, B. Evans, S. Guntrip, T. Hubbard, C. Kay, D. Middlemiss, J. E. Mordaunt, N. A. Pegg, M. V. Vinader, P. Ward, S. P. Watson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1015-1020.
- [154] J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, S. K. Shah, H. B. Qi, D. J. Mathre, M. A. Cascieri, S. Sadowski, C. D. Strader, D. E. MacIntyre, J. M. Metzger, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1760-1762.
- [155] M. S. Kramer, N. Cutler, J. Feighner, R. Shrivastava, J. Carman, J. J. Sramek, S. A. Reines, G. H. Liu, D. Snavely, E. Wyatt-Knowles, J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, C. J. Swain, T. Harrison, R. G. Hill, F. Hefti, E. M. Scolnick, M. A. Cascieri, G. G. Chicchi, S. Sadowski, A. R. Williams, L. Hewson, D. Smith, E. J. Carlson, R. J. Hargreaves, N. M. J. Rupniak, *Science* **1998**, *281*, 1640-1645.
- [156] J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, C. P. Dorn, P. E. Finke, R. J. Budhu, R. A. Reamer, S. E. W. Huskey, D. Luffer-Atlas, B. J. Dean, E. M. McGowan, W. P. Feeney, S. H. L. Chiu, M. A. Cascieri, G. G. Chicchi, M. M. Kurtz, S.

- Sadowski, E. Ber, F. D. Tattersall, N. M. J. Rupniak, A. R. Williams, W. Rycroft, R. Hargreaves, J. M. Metzger, D. E. MacIntyre, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1234-1241.
- [157] T. Harrison, A. P. Owens, B. J. Williams, C. J. Swain, A. Williams, E. J. Carlson, W. Rycroft, F. D. Tattersall, M. A. Cascieri, G. G. Chicchi, S. Sadowski, N. M. J. Rupniak, R. J. Hargreaves, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4296-4299.
- [158] K. Lieb, Y. Treffurth, M. Berger, B. L. Fiebich, *Neuropsychobiology* **2002**, *45*, 2-6.
- [159] M. Gerspacher, A. von Sprecher, R. Mah, G. P. Anderson, C. Bertrand, N. Subramanian, K. Hauser, H. A. Ball, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1467-1470.
- [160] S. F. Martin, C. L. Campbell, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3184-3190.
- [161] W. N. Olmstead, Z. Margolin, F. G. Bordwell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295-3299.
- [162] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, **1999**.
- [163] R. Pappo, D. S. Allen, R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478-479.
- [164] G. A. Reichard, Z. T. Ball, R. Aslanian, J. C. Anthes, N. Y. Shih, J. J. Piwinski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2329-2332.
- [165] H. J. Gais, I. Erdelmeier, H. J. Lindner, J. Vollhardt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 938-939.
- [166] R. Welcker, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt (Main)), **1996**.
- [167] M. Reggelin, Habilitation, Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt (Main)), **1996**.
- [168] H. Weinberger, unveröffentlichte Ergebnisse
- [169] M. Iwao, T. Kuraishi, in *Organic Synthesis, Vol 73, Vol. 73*, **1996**, pp. 85-93.
- [170] E. S. Petrov, M. I. Terekhova, V. M. Basmanova, A. I. Shatenshtein, *Zhurnal Org. Khimii* **1980**, *16*, 2457-2460.
- [171] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
- [172] E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188-196.
- [173] M. J. Mintz, C. Walling, *Org. Syn. Coll. Vol.* **1973**, *Vol. V*, 184.
- [174] H. M. Teeter, E. W. Bell, *Org. Syn. Coll. Vol.* **1963**, *Vol. IV*, 125.
- [175] G. A. Molander, *Organic Reactions (New York)* **1994**, *46*, 211-367.
- [176] F. Liebner, U. Bankwitz, K. Ruhlmann, *Liebigs Annalen Der Chemie* **1994**, 145-150.
- [177] R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- [178] A. Boeijen, J. van Ameijde, R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8454-8462.
- [179] R. L. Markus, J. G. Obrien, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2063-&.
- [180] P. T. Ho, K. Y. Ngu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2313-2316.
- [181] L. De Luca, G. Giacomelli, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2534-2537.
- [182] O. A. Moe, D. T. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1251-1253.

- [183] Das Sulfinamid wurde dankenswerter Weise von der Firma Solvay Pharmaceuticals, Hannover zur Verfügung gestellt.

Lebenslauf

STEFAN SLAVIK

Neue Mainzer Straße 31
55129 Mainz-Hechtsheim
Geboren am 27. September 1972
in Düsseldorf
ledig, keine Kinder

- Okt. 2000
- Mai: 2005
- Fertigstellung der Doktorarbeit an der Technischen Universität Darmstadt am Clemens Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie
AK Prof. Dr. Michael Reggelin
- Titel der Doktorarbeit:
„Hochsubstituierte Azabicyclo[3.3.0]octane als Peptidmimetika“
- Sept. 1999
- Sept. 2000
- Beginn der Doktorarbeit an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz am Institut für Organische Chemie
AK Prof. Dr. Michael Reggelin
- Okt. 1998
- Sept. 1999
- Diplomarbeit an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz am Institut für Organische Chemie, AK Prof. Dr. Michael Reggelin
- Titel der Diplomarbeit:
„Studien zur Funktionalisierung hochsubstituierter 2-Azapolycyclen aus enantiomerenreinen Cycloalkenylmethylsulfoximin“
- Okt. 1992
- Sept. 1999
- Chemiestudium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Abschluss: Diplom (Gesamtnote: gut)
- Juli 1991
- Juni 1992
- Wehrdienst, Sanitätsbereich der Artillerieschule,
Idar-Oberstein
- Sept. 1982
- Mai 1991
- Göttenbach-Gymnasium auf der Bein, Idar-Oberstein
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
- Aug. 1978
- Juni 1982
- Grundschule Auf der Struth, Idar-Oberstein

SL-8-7

Darmstadt, 17.05.2005

Stefan Slavik

16.05.2005

Neue Mainzer Str. 31

55129 Mainz

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Stf-Sl-7

Stefan Slavik

16.05.2005

Neue Mainzer Str. 31

55129 Mainz

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Stefan Slavik